

ANNÉE 1967

555
N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Francis DORÉ

né le 7 Septembre 1934, à Chartres (28)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ASPECT ACTUEL DE L'ACRODYNIE A PROPOS DE 9 OBSERVATIONS

Président : Monsieur **LAPLANE**, Professeur

Faculté de Médecine de Paris

Année 1967

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Francis D O R E

né le 7 Sept. 1934 à Chartres (28)

Interne des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A S P E C T A C T U E L D E L ' A C R O D Y N I E

A P R O P O S D E 9 O B S E R V A T I O N S

Président : Monsieur LAPLANE, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR. } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR. } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Breca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— (Pitié)	DOMART (A.)
— (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYEUX (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

A ma femme,

avec toute mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544304_0029

A Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur de Clinique et d'Hygiène de la première enfance.

Il m'a donné le sujet de cette thèse et en a facilité l'exécution.

Il a surtout été un guide précieux par la richesse de son enseignement et la rigueur de sa pensée.

A Monsieur le Professeur Agrégé Géraud LASFARGUES.

Il m'a guidé dans l'exécution de ce travail. Il m'a fait profiter journellement de son expérience et de son enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

A mes maîtres en Internat :

Monsieur le Docteur A. LAFITTE
Monsieur le Professeur J. WEILL
Monsieur le Professeur R. TURPIN
Monsieur le Docteur P. GRENET
Monsieur le Docteur J. VIGNALOU
Madame le Docteur J. AUBRY

A mes maîtres en Externat :

Monsieur le Professeur R. LESOBRE
Monsieur le Professeur F. BERARD
Monsieur le Professeur S. de SEZE
Monsieur le Professeur M. LELONG
Monsieur le Professeur G. BROUET
Monsieur le Professeur M. CACHIN

A tous ceux qui ont bien voulu me guider au cours de mon Internat :

Monsieur le Docteur J. PINEL
Monsieur le Professeur Agrégé G. BLANCHER
Madame le Docteur BARUCH
Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE
Monsieur le Docteur J. CRUVEILLER
Monsieur le Professeur H. LESTRADET
Monsieur le Professeur Agrégé M. DUGAS
Monsieur le Professeur Agrégé F. de PAILLERETS
Monsieur le Professeur P. BERTHAUX
Monsieur le Docteur J.P. BOUCHON
Monsieur le Docteur J.C. DALLOZ
Monsieur le Docteur J. GABILAN
Monsieur le Professeur C. POLONOWSKI

Qu'ils soient remerciés pour leur enseignement.

A Monsieur le Docteur DEPAILLAT,

qui m'a permis d'utiliser ses observations et m'a fait profiter
de son expérience.

A Monsieur le Docteur HERAULT,

Il m'a permis d'utiliser une observation de son service.

P L A N

I - PRESENTATION DES OBSERVATIONS

2 - GENERALITES ET HISTORIQUE

Fréquence, Terrain, Répartition géographique.

3 - SYMPTOMATOLOGIE

4 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

5 - EVOLUTION

Guérison, mort, séquelles, récurrences.

6 - FORMES CLINIQUES

7 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

8 - DIAGNOSTIC

Phase de début, diagnostic des troubles des extrémités,
Diagnostic des formes neurologiques.

9 - ETIOLOGIE

Origines non toxiques, origines toxiques,
Origine mercurielle : arguments en faveur de cette étiologie,
arguments contre,
sources de mercure,
conclusion.

10 - PATHOGENIE

Allergie, atteinte diencéphalique, troubles du métabolisme
des catécholamines, conclusion.

II - TRAITEMENT

Préventif, ancien,
Actuel : contre l'infection
favorisant l'élimination de toxiques,
symptomatique
Conclusion.

I2 - CONCLUSIONS

I3 - BIBLIOGRAPHIE

O B S E R V A T I O N N° I

Service du Professeur LAPLANE - Hopital Trousseau.

Y... Pascal, 4 ans.

RESUME de l'OBSERVATION

Garçon de quatre ans hospitalisé pour des douleurs et une impotence des membres inférieurs. Le tableau d'acrodynie est typique : signes psychiques (hostilité), signes cardio-vasculaires (tachycardie et hypertension), troubles cutané-muqueux (extrémités rouges, humides, oedématisées et froides), troubles de la sensibilité (extrémités douloureuses), troubles neurologiques (hypotonie et aréflexie), troubles digestifs (anorexie). Cet enfant a absorbé un vermifuge mercuriel. Il y a du mercure dans ses urines quand il est traité par les chélateurs. Sous l'influence d'un traitement par le BAL, le cortancyl et les vitamines B, l'évolution se fera en deux périodes : période de stagnation pendant les 45 premiers jours, période de régression à partir de 45 jours. Au bout de quatre mois, seules persisteront hypotonie et aréflexie qui n'auront pas encore disparu au bout de neuf mois.

MOTIFS de l'HOSPITALISATION

Douleurs et impotence des membres inférieurs.

ANTECEDENTS

Hérédité allergique : eczéma et asthme chez les grands-parents paternels. Un an avant l'hospitalisation l'enfant avait présenté des modifications de son caractère (asthénie, indifférence) et des douleurs des membres inférieurs associées à une hypotonie entraînant un refus de la marche. La guérison avait été obtenue en quelques mois par un traitement vitamino calcique banal.

Surtout, fait très important, l'interrogatoire de la famille révèle l'application de mercurochrome sur les pieds dès le début de la maladie et la prise d'un vermifuge quatre mois avant l'hospitalisation, c'est-à-dire un mois avant le début des troubles, cette médication ayant été répétée une deuxième fois un mois avant l'hospitalisation. Ce vermifuge contenait : de la santonine, du calomel, de l'extrait mou de Tanaisie, de l'extrait mou

d'absynthe marine. La prise totale a été de 0,10 à 0,15 grammes de calomel à chaque fois. La famille ne se souvient pas avoir donné un vermifuge l'année précédente, mais ne rejette pas cette possibilité, avouant user habituellement de cette médication.

HISTOIRE de la MALADIE

Deux mois avant l'hospitalisation, apparaît une éruption scarlatiniforme sur le corps, la paume des mains et la plante des pieds. Cette éruption est suivie de desquamation et s'accompagne de douleurs des membres inférieurs, surtout du creux poplité. L'enfant est abattu et demande sans cesse à se coucher. Il est grognon et insomniaque, une anorexie et une constipation inhabituelles chez cet enfant apparaissent en même temps qu'un tremblement intermittent et généralisé.

Dans le mois qui a précédé son hospitalisation se constitue un tableau de paraplégie flasque. Un prurit intense entraîne des lésions de grattage. L'enfant est polyurique, polydipsique, insomniaque, constamment en sueur, il s'arrache les cheveux. L'apparition d'un oedème des doigts et d'une hypertension artérielle à 14-9 entraînent l'hospitalisation.

EXAMEN

L'enfant est très indifférent, complètement immobile, sans aucun mouvement spontané, replié sur lui-même en chien de fusil, tournant le dos à la lumière. Il ne peut se tenir debout et ne tient assis qu'avec soutien. Il est très polydipsique et a une sudation importante variable dans la journée.

1°) Examen neurologique

Il ne semble pas persister de déficit moteur, mais une très grande hypotonie diffuse généralisée aux quatre membres avec flaccidité des masses musculaires et hyperlaxité ligamentaire considérable. L'aréflexie est totale aux membres inférieurs, il n'est retrouvé que le réflexe bicipital. Il n'y a pas de signe de Babinsky.

2°) Examen des téguments

Les extrémités sont tuméfiées, violacées, froides, avec de petites ulcérations. Elles sont le siège d'une hyper-sudation. L'éruption scarlatiniforme du thorax est en voie de disparition. Il existe de larges plaques de cheveux clairsemés, les mains semblent douloureuses. Il n'y a pas d'altération des dents ni des ongles.

3°) Examen cardio-vasculaire

Il existe une tachycardie à 160. La tension artérielle est à 15-10.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Pour plus de clarté nous exposerons les examens complémentaires appareil par appareil, mettant en valeur les examens particulièrement intéressants ou franchement perturbés.

1°) Examen des urines.

Important : l'excrétion du mercure.

Sont normaux : le débit des hématies minutes, l'épreuve de Volhard (1006-1024), l'épreuve au diamox, la chromatographie des acides aminés urinaires, l'ionogramme ; il n'y a pas d'albuminurie.

Il existe des corps réducteurs (1,55 g/Litre), mais pas de glucose. A la chromatographie ces sucres se révéleront être du saccharose et du fructose. Le dosage du mercure est fait à quatre reprises : il est deux fois inférieur à 5 γ /litre, 1 fois égal à 5 γ /litre et 1 fois égal à 10 γ , ces chiffres pouvant être considérés comme normaux. (les dosages de mercure ont été effectués au Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie).

2°) Examens sanguins.

Important : la réaction au Latex.

Sont normaux : ionogramme sanguin, urée, protides, glycémie, test du surcharge au tryptophane. L'électrophorèse des protides sanguins ne montre qu'une discrète élévation (16 %) des alpha globulines.

La réaction au Latex est très basse, à 10 (la normale étant de 640 à 1280); cela correspond à 0 % en mesure pharmacologique standard, la normale étant 20 à 30 %.

3°) Examens hématologiques.

Sont normales : la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, la vitesse de sédimentation.

4°) Os.

Les radiographies des mains et des pieds sont normales.

5°) Coeur.

La radiographie du thorax et l'électrocardiogramme sont normaux.

6°) Système neurovégétatif.

Une étude des catécholamines et de leurs métabolites a été faite. Malheureusement cette étude n'a pu être faite qu'après quatre mois d'hospitalisation (au Centre d'Etudes Biologiques de l'Hopital Tenon. Le taux des catécholamines urinaires, le dosage de l'acide vanylmandélique sont normaux ; le taux d'élimination d'acide 5 hydroxy indol acétique est à la limite inférieure de la normale : 1,25 mg (nl : 1,5 à 7 mg/24 h.

7°) Système neuromusculaire.

Important : électromyogramme et biopsie.

- Les enzymes musculaires sont à un taux habituel (créatine-phosphokinase sérique et aldolase sérique), il n'y a pas de cryoglobuline.

- Le fond d'oeil est normal.

- La ponction lombaire ramène un liquide clair, normotendu, contenant 0,4 éléments, 1,30 g de protides, 0,50 g de sucres et 6,95 g de chlorure. Les protides sont pour 75 % des albumines, 14 % des gamma globulines, 8 % des beta globulines, 3 % des alpha globulines.

- L'électroencéphalogramme montre la présence d'éléments plus lents que la normale. L'amplitude est modérée. Il existe de nombreuses bouffées paroxystiques généralisées lors de la stimulation.

- L'électromyographie s'est montrée très perturbée :

"Il a été procédé à une étude de la vitesse de conduction des fibres nerveuses de différents nerfs des membres supérieurs et inférieurs ; celle-ci a donné les valeurs suivantes :

a) nerf cubital gauche

vitesse de conduction des fibres nerveuses

motrices : 20,7 m/sec.

proprioceptives : 26,8 m/sec.

rapport M/P : 0,77

b) nerf médian gauche

vitesse de conduction des fibres nerveuses
motrices : 21,2 m/sec.

proprioceptives : 19,1 m/sec.

rapport M/P : 1,11

c) tronc nerveux SPI tibial postérieur droit

vitesse de conduction des fibres nerveuses
motrices : 26,1 m/sec.

la vitesse des fibres proprioceptives n'a pu être
calculée en raison de l'absence complète de réponse
réflexe à la stimulation.

Ces différentes valeurs font ressortir une importante diminution de la vitesse de conduction de tous les nerfs, tant en ce qui concerne la voie motrice que la voie proprioceptive.

A l'âge de l'enfant la vitesse de conduction motrice est en effet normalement de 50 à 60 m/sec. en moyenne, la vitesse de conduction proprioceptive de 65 à 70 m/sec.

Conclusion : très gros retard de conduction des nerfs moteurs périphériques, avec allongement des latences, aussi bien en ce qui concerne la voie motrice que la voie sensitive proprioceptive. Au membre inférieur il est même impossible d'obtenir une réponse des fibres sensibles à la stimulation du nerf."

- La biopsie musculaire a porté sur le nerf musculocutané et le muscle extenseur propre. Elle a été lue par le professeur agrégé Jean Lapresle et le docteur Michel Fardeau :

"Dans l'ensemble les fibres sont de petit calibre en rapport avec l'âge de l'enfant. Mais de plus il existe par endroits une véritable atrophie simple avec quelques fibres dégénérées sur toute leur longueur. A ce niveau on note une multiplication des noyaux. Pas d'anomalie sur le filet nerveux examiné. Les altérations musculaires sont en faveur d'un processus neurogène discret."

EVOLUTION et TRAITEMENT

L'évolution s'est faite en deux périodes :

- Les 45 premiers jours où l'état est resté stationnaire,
- A partir du 45^e jour, l'amélioration a été progressive et constante.

I°) Période de stagnation.

- a) Traitement par le complexe vitaminique : l'enfant reçoit 250 mg de vitamine B1, 250 mg de vitamine B6 et 200 mg de Nicobion. Traitement qui sera poursuivi pendant trois mois.

Dans les jours qui suivent l'hospitalisation, l'anorexie disparaît assez rapidement. Par contre les mains et les pieds sont tuméfiés, violacés, froids, desquamant en larges lambeaux. Ces extrémités sont le siège d'un prurit paroxystique intense, l'enfant arrache ses pansements, suce et mord ses mains et ses pieds.

- b) Traitement par le cortancyl.

Douze jours après son hospitalisation l'état est inchangé. L'enfant est traité par le cortancyl : 30 mg par jour pendant 30 jours, puis arrêt en 10 jours. Il reste très hypotonique et algique ; la desquamation des mains est très importante. Une petite infection respiratoire est rapidement guérie par la tetracycline. Le 20° jour les douleurs ont disparu. La TA est retombée à 10-5 ; le pouls reste accéléré à 140. Si le comportement s'est amélioré, il persiste une hypotonie très importante. Le LCR contient toujours 1 g,75 d'albumine, mais pas d'éléments.

- c) Traitement par le BAL.

Un mois après son hospitalisation, l'enfant est traité par le BAL : 40 mg par injection : 6 injections pendant deux jours, 4 pendant une journée, 2 pendant sept jours. A cette occasion on pratique tous les jours un dosage de mercure dans les urines

le 1° jour du traitement :	15	×	par litre
2° "	"	"	90
3° "	"	"	110
4° "	"	"	65
5° "	"	"	55
6° "	"	"	65
7° "	"	"	50

Un deuxième électromyogramme est fait : il montre une aggravation sensible de l'atteinte des nerf périphériques plus marquée sur la voie sensitive proprioceptive qui n'est même plus explorable au niveau du SPI et du nerf médian, et très difficilement au niveau du nerf cubital.

Il n'y a plus de sucre dans les urines.

Au 40^e jour d'observation on peut dire que la situation n'a guère changé. Il n'y a pas de signes d'amélioration. L'hypotonie est considérable, généralisée, particulièrement marquée aux membres inférieurs, ne respectant ni les muscles du cou ni ceux du tronc. L'amyotrophie est considérable. Aucun réflexe ostéo-tendineux n'est retrouvé. La tachycardie persiste. Les extrémités sont le siège d'une erythrose permanente un peu cyanotique, froides, avec crises de sudation. Au niveau des pieds, il existe des troubles trophiques, ulcération crouteuse et bulles échymotiques qui régresseront en quelques jours.

Le cortancyl semble n'avoir aucune efficacité. Le BAL ne paraît pas avoir d'effet pour l'instant. Il existe une glycosurie de 5,80 g/litre avec une diurèse de 430 ml/24 h.

2°) Période de régression.

Le 45^e jour on note une petite amélioration, l'enfant peut se tenir assis et bientôt se tiendra debout. Le comportement est toujours hostile mais localement on commence à voir régresser l'érythroédème des extrémités. Cette régression se fera progressivement et sera totale au bout de trois mois d'hospitalisation.

La PL montre encore 1 g,35 d'albumine.

Après deux mois d'hôpital, le comportement s'améliore ; un véritable contact est établi avec l'enfant. Il n'y a plus d'hypersudation ni de polydipsie. La TA et le pouls sont normaux. Seules l'aréflexie et l'hypotonie demeurent inchangées. Il persiste 1,35 gramme d'albumine dans le LCR. Le dosage de mercure est fait dans les urines à deux reprises. Il montre moins de 5 γ de mercure par litre.

Un électromyogramme montre une sensible amélioration de l'état des nerfs périphériques qui sont plus facilement excités, dont la vitesse de conduction s'améliore aussi bien au niveau de la voie motrice que de la voie proprioceptive (sauf au membre inférieur), dont les latences enfin ont nettement diminué.

Au troisième mois d'hospitalisation, le comportement est normal : l'hypotonie et l'aréflexie demeurent, l'enfant qui est rééduqué commence à marcher avec appui. Il n'y a plus de sucre dans les urines.

Au quatrième mois l'enfant marche seul, peut faire

quelques dessins bien que parfois il présente un petit tremblement intentionnel, mais il reste très hypotonique. Les réflexes sont présents au membre supérieur mais encore absents au membre inférieur.

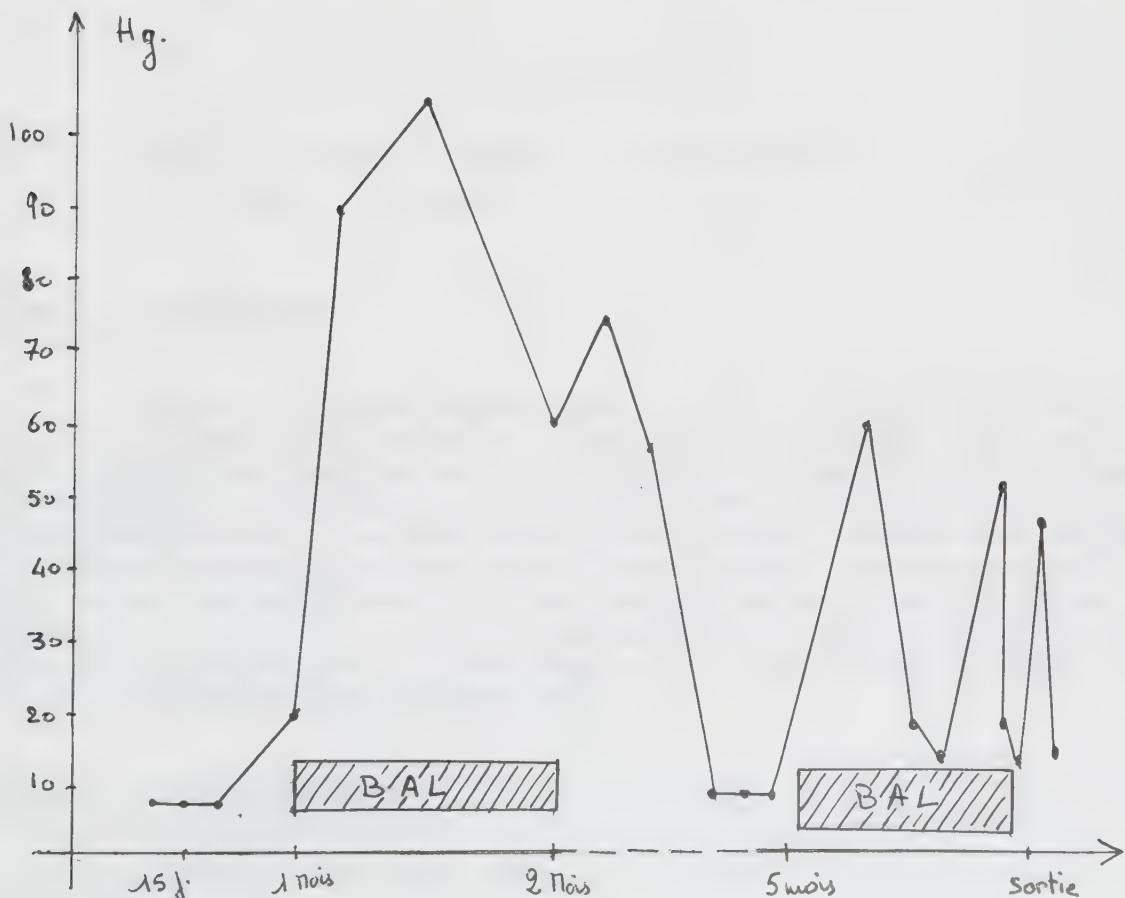
L'électromyogramme montre que l'amélioration de l'état nerveux périphérique se poursuit. Les vitesses des fibres motrices sont encore inférieures à la normale correspondants à l'âge de l'enfant, mais elles s'accélèrent. Il en est de même pour les fibres proprioceptives qui de plus réduisent l'écart qui les sépare de la vitesse des fibres motrices.

Le rapport M/P demeure encore inversé.

Enfin le seuil d'excitabilité des nerfs est redevenu normal et les latences tendent à se normaliser.

Un nouveau traitement par le BAL est institué : 50 mg par injection : 4 injections pendant deux jours, 3 injections pendant deux jours et 2 injections pendant sept jours.

Le taux de mercure urinaire sera encore très élevé comme le montre le tableau ci-dessous qui résume tous les dosages de mercure.



L'enfant quitte l'hôpital après cinq mois d'hospitalisation. Son état s'est considérablement amélioré. Seules persistent une petite amyotrophie, une hypotonie importante et une aréflexie des membres inférieurs, séquelles vraisemblablement provisoires de sa maladie. L'enfant a perdu 2 kg 300 pendant son hospitalisation.

Il est revu trois mois après sa sortie de l'hôpital. Il va parfaitement bien ; il dort beaucoup, est d'un caractère facile et pèse 15 kg 100 (+ 2 kg), il a bon appétit et mène une activité physique normale. A l'examen pas d'hypertension ni de tachycardie ; mais il persiste une grande hypotonie à peine modifiée depuis sa sortie de l'hôpital. Il persiste une aréflexie rotulienne mais tous les autres réflexes sont normaux. La ponction lombaire est normale et l'électromyogramme montre une amélioration importante de la vitesse de conduction nerveuse qui reste un peu ralentie aux membres inférieurs.

O B S E R V A T I O N N° II

Service du Docteur HERAULT - Hôpital Hérold

T... Pascal - 20 mois.

RESUME de l'OBSERVATION

Garçon de 20 mois hospitalisé pour une altération de l'état général et une rougeur douloureuse des extrémités. Trois mois auparavant, traitement prolongé par une pommade à l'oxyde jaune de mercure. Le tableau clinique d'acrodynie est complet : signes psychiques (hostilité, indifférence), signes cutanéomuqueux (extrémités froides, rouges, oedématisées, moites), douleurs des extrémités, signes cardio-vasculaires (tachycardie et hypertension), signes neurologiques (hypotonie et aréflexie). Dans les urines il est retrouvé du mercure et le taux d'élimination des catécholamines est élevé. Traité par la pénicilline, l'amélioration est considérable en vingt jours et la maladie a disparu au bout de deux mois.

MOTIFS de l'HOSPITALISATION

Altération de l'état général et rougeurs douloureuses des extrémités.

ANTECEDENTS

Trois mois avant l'hospitalisation, l'enfant est traité pour un impetigo de la fesse et de la hanche par de larges applications de pommade à l'oxyde jaune de mercure pendant quinze jours. Quelques jours après le début du traitement on note une éruption sur le tronc, de petits éléments vésiculeux évoquant un sudamina. La guérison de l'impetigo est obtenue en une vingtaine de jours.

HISTOIRE de la MALADIE

Un mois avant l'hospitalisation il est noté une petite élévation thermique. Fugace, elle est mise sur le compte d'une poussée dentaire. A partir de ce moment, la famille note l'apparition d'une série de troubles :

- troubles du caractère : l'enfant est grognon et triste, apathique il ne joue plus, il se fatigue vite, fait quelques pas et s'arrête.

- troubles du sommeil : l'enfant se réveille la nuit et ne peut se rendormir.

- troubles digestifs : anorexie, constipation, amaigrissement de 1 kg 500 en un mois.

- transpiration et polydipsie ; l'enfant est changé plusieurs fois par jour.

- pas d'hypersalivation, mais un larmolement (il n'est pas possible de faire préciser s'il existe une photophobie).

- des épisodes de tremblements des membres supérieurs et des mains.

- enfin des crises douloureuses des extrémités au cours desquelles l'enfant demande à se coucher ou s'allonge par terre, les avant-bras à la verticale ou allongés au-dessus de sa tête. Il frotte ses pieds l'un contre l'autre, se croise et se gratte les mains perpétuellement. Les doigts sont rouges et froids et l'on parle "d'engelures". Il n'y a pas de prurit sur le reste du corps.

EXAMEN

I°) Signes psychiques.

Le comportement de l'enfant est variable. Par moments très coopérant et affectueux, il sera à d'autres moments triste, indifférent, un peu hostile, donnant l'impression de souffrir.

2°) Signes cutanéomuqueux

Il est noté l'existence de lésions cutanées : éruption sur l'abdomen débordant discrètement sur le thorax et la face, formée de petites vésicules et macules, s'effaçant à la pression, sans lésions de grattage ; placard érythémateux au niveau des pieds et des mains ; infiltration cutanée sans oedème vrai de la plante des pieds, de la paume et de la face dorsale de la main, s'étendant un peu sur le poignet ; les extrémités sont très froides ; il existe une hypersudation ; entre les doigts de petites vésicules qui s'ouvrent et annoncent une desquamation en collerette. La palpation n'est pas douloureuse mais il existe des crises douloureuses des extrémités très fréquentes, elles se reproduisent plusieurs fois par heure.

3°) Signes cardio-vasculaires.

L'auscultation cardiaque est normale. Il existe une tachycardie à 160. La TA est à 12-7.

4°) Examen neurologique.

Il existe une hypotonie très importante, mais la marche est normale ; les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux membres inférieurs mais sont vifs aux membres supérieurs ; le cutané plantaire est en flexion ; il n'y a pas de mouvements anormaux ; la sensibilité objective est normale. Le reste de l'examen est normal. En particulier les dents sont en bon état.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°) Examen des urines.

Important : dosage du mercure.

Le culot urinaire est normal : il n'y a ni sucre ni albumine.

Le dosage de mercure urinaire montre un taux de 0,060 mg par litre (dosage fait au Laboratoire de la Préfecture de Police).

2°) Examen sanguin.

Important : la réaction au Latex.

La glycémie, le ionogramme sanguin sont normaux.

Le pouvoir histamino pexique du sérum est abaissé.
Réaction au Latex : IO (n. 640 à 1280), 0 % (n. 20 à 30 %).

3°) Examen hématologique.

La numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation sont normales.

4°) Recherches virales.

Elles s'avèrent négatives sauf un taux positif au 1/32 pour le virus coxsackie.

5°) Coeur.

La radiographie du thorax et l'ECG sont normaux.

6°) Système neurovégétatif.

Important : l'élévation du taux des catécholamines.

Le dosage des catécholamines montre un taux de 190 mg/24 h. avec une diurèse de 225 ml (n. inf. à 100),
5 HIAA urinaires : 2,35 mg/24 h. (n. 2 à 8 mg), VMA urinaire : 3,4 mg/24 h. (n. 2 à 7 mg).

Dosage de la 5 Hydroxytryptamine (sérotonine):
0,25 μ /ml (n. 0,1 à 0,3 μ /ml).

Tous les dérivés 5 Hydroxyindolique urinaires sont normaux (indoxyle sulfate, tryptamine, tryptophane, 5 HIAA)

(Tous ces dosages ont été effectués au Laboratoire Central de Biochimie de l'Hopital St Louis).

7°) Examen neurologique.

Le FO est normal. La ponction lombaire ramène un liquide clair normotendu qui contient 0,6 éléments/mm³, 0,85 g de sucre, 6,90 g de chlore et 0,40 g d'albumine.

L'électroencéphalogramme est normal.

La vitesse de conduction nerveuse est normale, mais cependant on note un léger ralentissement de la vitesse de

conduction des fibres proprioceptives apprécié au niveau du nerf cubital du bras gauche.

TRAITEMENT et EVOLUTION

Il est injecté à l'enfant I.000.000 de pénicilline par jour pendant 16 jours pour lutter contre la surinfection et favoriser l'élimination mercurielle. Quelques jours plus tard les crises douloureuses s'espacent et la polydipsie disparaît.

Dix jours après l'hospitalisation, le comportement est normal, l'éruption du tronc s'est étendue aux membres inférieurs. Il existe, au niveau des mains et des pieds, une desquamation en lambeaux. Mais le pouls reste à 140, la TA à 12-7, l'hypotonie et l'aréflexie demeurent inchangées.

Au douzième jour d'hospitalisation on note l'apparition d'ulcérations des orteils et de la plante des pieds, surtout à droite, qui ont un aspect nécrotique.

Le 20^e jour les crises douloureuses sont très espacées (une ou deux par jour), le comportement est normal, les éléments nécrotiques sont presque guéris, l'infiltration a beaucoup diminué, la desquamation est très importante, l'éruption pâlit, seule la TA demeure élevée et l'aréflexie persiste.

L'enfant sort de l'hôpital avec un traitement d'oracilline pour un mois. Il est revu deux mois après son hospitalisation : il a repris du poids, son comportement est excellent, il n'y a plus aucun signe d'acrodynie. Il est depuis suivi régulièrement et la guérison totale sans séquelles est maintenant confirmée depuis onze mois.

O B S E R V A T I O N S N° III, IV, V, VI, VII, VIII et IX

Elles sont dues à l'obligeance du Docteur DEPAILLAT.

Nous les avons résumées sous forme de tableau dans les pages suivantes.

OBS.	SEXE	AGE	MOTIF du 1 ^o EXAMEN	SIGNES PSYCHIQUES	SIGNES CARDIO-VASCULAIRES	TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX	TROUBLES de le SENSIBILITE
3	F.	8 m.	synd. pulm. aigu altération état g.	hostilité	tachycardie	extrémités rouges, humides, oedématisées	douleurs des extrémités
4	M.	20 m.	troubles caract. amaigr. rhinoph.	agitation hostilité	tachycardie TA I4-8	pieds tuméfiés et humides	
5	F.	2 a.	insomnie anorexie	agitation hostilité	tachycardie	extr. rouges froides, humides	
6	M.	2I m.	vomissements "troubles nerveux"	hostilité	tachycardie I30 TA I3-I0	moiteur et sudamina des extrémités	douleurs des extrémités
7	F.	II m.	diarrhée, anorexie, insom.	hostilité insomnies	tachycardie I60 TA I6-I0	extrémités r. humi. oedém.	douleurs des extrémités
8	M.	20 m.	troubles de l'état général fièvre	hostilité	tachycardie I80 TA I3-I0	extrém. rouges humides, froides	douleurs des extrémités
9	M.	2 a.	anorexie tr. du caract. refus de la marche	insomnies agitation	tachycardie	extr. rouges froides et humides	

OBS.	T. NEUROLOGIQUES	T. DIGEST.	DIVERS	MERCURE	TRAITEMENT	EVOLUTION
3	hypotonie aréflexie	anorexie	hypotro- phie	vermifuge: mercuriel:		2 mois : amélioration légère de l'état général. Persistance des autres signes.
4	hypotonie attit. accroupie pas d'aréflexie		pneumopat: albumino- rachie 0,60	aucune th: mercuriel: M. urin. +	pénicil. Bécilan Gardenal Largatil	2 mois : guérison
5	attit. accroupie hypotonie refus marche	anorexie	amaigr.	calomel	Largatil Bécilan Gardenal	2 mois : plus d'insomnies, persis- tance autres signes. 6 mois : guér. complète, encore hostile. 8 mois : enfant normal.
6	refus s'asseoir hypotonie hyporéflexie			pas prise: mercuriel:		1 mois : marche mais encore hypotonie et hostilité
7	hypotonie aréflexie	anorexie	otite hypersud.	calomel probable	Bécilan Gardenal	1 mois : état stationnaire 2 mois : amélioration
8	att. foetale hypotonie hyporéflexie		anémie		Gardenal Bécilan Vit. B I2	guérison en trois mois
9	refus marche hypotonie	anorexie		calomel	Bécilan Gardenal	1 mois : aggravation, tableau de paraplégie flasque. 2 mois : amé- lioration légère. 4 mois : amélio- ration imparf. hypotonie, aréflexie qui disparaîtront.

GENERALITES et HISTORIQUE

GENERALITES

Maintenant le terme d'acrodynie est adopté en France par tous les auteurs, mais il n'en a pas toujours été ainsi et à l'étranger on est loin d'avoir fait l'unanimité sur un nom. On pourrait citer une trentaine de dénominations données à cette maladie (120). Nous rappellerons les principales : Maladie de Feer (Bruckner-Bohe) (24), Maladie de Swift-Feer (Jenny) (75), Trophodermatoneurose (Selter) (128), Erythroédème (Swift) (137) et Erythroédème australien (Comby) (42), Acrodynie paroxystique de l'enfance (Bezy) (10), et surtout Pink Disease, appellation la plus courante des pays anglo-saxons.

HISTORIQUE

Si le mot d'acrodynie (douleurs des extrémités) se trouve pour la première fois dans la description par Chardon en 1930 d'une maladie épidémique qui sévit en France, cette maladie n'avait aucun rapport avec l'acrodynie telle qu'elle fut envisagée par la suite (31).

La première description d'acrodynie a été faite par Selter (128) (de Solingen-Ruhr) au congrès de Cassel en 1903. Il a présenté huit observations, la première datant de 1898. Il proposa alors la dénomination de trophodermatoneurose. En 1914 Swift, au congrès de Melbourne, proposa le nom d'érythroédème (137). En 1922 Feer (58) de Zurich, à la réunion des pédiatres Suisses de Berne, apporta des observations dont la première a été recueillie en 1911. Ces trois auteurs ont réussi à donner de la maladie une symptomatologie très exacte et c'est pour leur rendre hommage que l'acrodynie porte leur nom dans de nombreux pays.

C'est à Weston (149) que l'on doit en 1920 l'appellation que nous utilisons : l'acrodynie. Wood (150) présenta 91 cas au congrès de pédiatrie qui suit la première guerre mondiale, en 1920. Comby (42) en 1922 et Haushalter (71) en 1925, rapportèrent les premiers cas français. Bilderback (11) en 1920 décrivit les premiers cas américains.

C'est à Feer en 1923 (59) que l'on doit le premier essai d'interprétation pathogénique. Il a pensé qu'il s'agissait d'une altération possible du système neurovégétatif, hypothèse qui, on le verra, est très proche de la réalité.

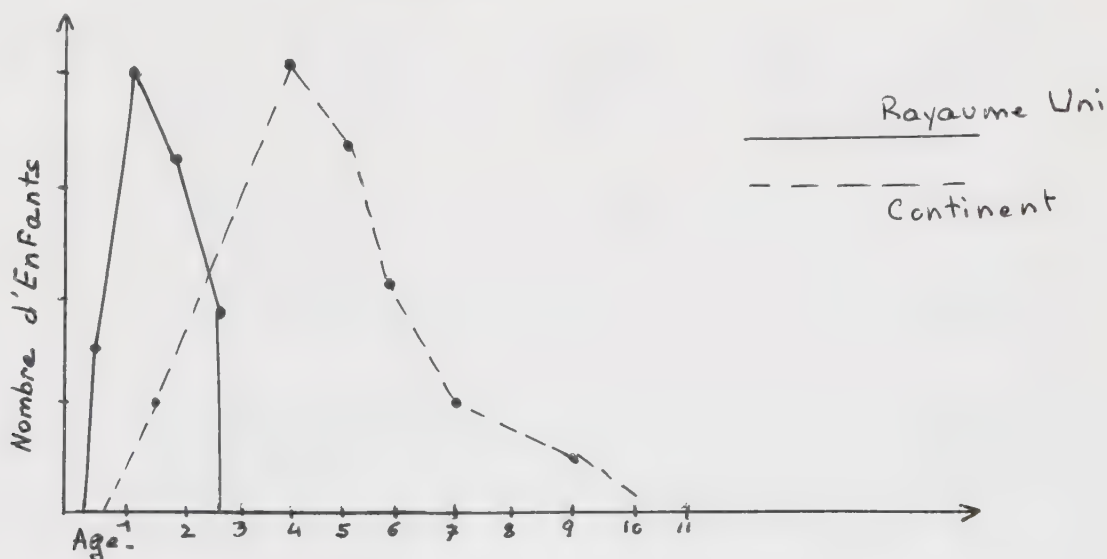
F R E Q U E N C E de la M A L A D I E

Elle est très difficile à apprécier. De nombreux cas d'acrodynie ne sont pas publiés ou passent même inaperçus des médecins. En effet un travail récent (98) a consisté à rechercher systématiquement les enfants qui avaient ingéré du mercure fourni par un pharmacien sous la forme de vermifuge en vente libre. Tous ces enfants avaient un ou plusieurs symptômes de la maladie, et la moitié présentaient un tableau "d'acrodynie vraie", c'est-à-dire d'extrémités douloureuses.

En 1956 on relevait 1.500 cas mondiaux dans la littérature (121). La fréquence a augmenté de 1923 à 1936 (39), ce qui correspond vraisemblablement à la meilleure connaissance que l'on avait de la maladie. Elle s'est stabilisée de 1936 à 1948, et depuis 1948 on note une diminution considérable du nombre d'acrodynies pour arriver actuellement à la quasi-disparition de la maladie, disparition expliquée (comme nous le reverrons) par la suppression du mercure de l'arsenal thérapeutique pédiatrique.

A G E, S E X E
et
C O N D I T I O N S P R E D I S P O S A N T E S

L'âge de la maladie se situe pour 90 % des malades entre six mois et cinq ans. Le tableau ci-dessous montre la répartition en fonction de l'âge (I2I) dans le Royaume Uni et sur le continent, ce qui est expliqué par les différentes modalités de l'ingestion mercurielle : en Angleterre : poudre pour gencives (nourrissons), continent, vermifuge (enfants).



L'enfant le plus jeune est âgé de 1 mois 1/2, le plus âgé de 16 ans.

Il semble que la maladie soit plus grave dans la seconde enfance (43). Elle ne semble pas exister chez l'adulte, à une ou deux exceptions près (51).

La maladie atteint avec une fréquence égale les deux sexes (46).

Certains auteurs ont pu noter une prédisposition somato psychique (35) : enfant hypertonique, actif, facilement en sueur.

A de rares exceptions près (I36) (I2I), il n'y a pas de cas familiaux.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE et CLIMATIQUE

Bien que capricieuse et difficile à affirmer, une répartition géographique par pays et surtout par régions peut être relevée.

Ainsi la maladie est fréquente en Australie et en particulier dans le sud (34), dans les pays anglo-saxons, en Allemagne, en Suisse, en Espagne.

Elle serait plus fréquente en hiver qu'au printemps (52).

Si la plus grande fréquence dans les classes sociales inférieures et en cas d'allaitement maternel prolongé (121) n'est pas nette, par contre il est certain que le nombre des acrodyniques est plus grand en milieu rural (99) (122).

SYMPTOMATOLOGIE (82) (105) (51 A)

"Il y a peu de maladies en pédiatrie qui présentent une telle complexité de symptômes et qui montrent un tableau de souffrance et d'affliction si prolongé". (Cheek 121).

LA PHASE de DEBUT

Le début est insidieux et progressif, souvent long (112). Généralement les premiers troubles sont retrouvés à l'interrogatoire.

1°) Les signes psychiques.

Ils sont toujours les premiers à inquiéter les parents : tristesse, instabilité, asthénie, insomnie surtout ; celle-ci entraînant des perturbations de la vie familiale et professionnelle motive souvent une consultation.

2°) L'anorexie et les troubles des extrémités.

Ils viennent s'ajouter à un tableau clinique qui se constitue progressivement.

3°) Une éruption du tronc et parfois des extrémités est souvent retrouvée à l'interrogatoire. Elle a marqué le début de la maladie, elle peut persister encore au moment de l'examen. Elle est souvent suivie de desquamation.

4°) Un épisode rhinopharyngé fébrile a souvent précédé le début de la maladie.

Ainsi, c'est très progressivement que l'on arrive à la période d'état.

LA PERIODE d'ETAT (29)

Les symptômes en sont riches et variés. On peut les classer en huit chapitres.

Nous les donnons par ordre de fréquence en tenant compte des chiffres statistiques obtenus en prenant au hasard une centaine d'observations dans différentes publications (121).

- 1) Troubles psychiques
- 2) Troubles cardio-vasculaires
- 3) Troubles cutané-muqueux
- 4) Troubles de la sensibilité
- 5) Troubles neurologiques
- 6) Troubles digestifs
- 7) Troubles trophiques
- 8) Etat général.

1°) Les troubles psychiques. (71)

Ce sont les plus constants, les plus précoces, et ceux qui généralement attirent l'attention des parents. Dans nos observations ils existent de façon constante et cela ne fait que confirmer ce que l'on relève dans les différentes publications. La tristesse et l'apathie (30 %) dans la journée contrastent avec l'insomnie nocturne (65 %). L'instabilité et l'irritabilité (88 %) sont frappantes par leur apparition récente. L'enfant se replie sur lui-même, refuse les contacts avec ses parents et a fortiori avec le médecin, rendant le premier examen souvent fort difficile et imprécis.

L'intelligence semble conservée. Signalons que l'on a pu voir des manifestations délirantes et hallucinatoires qui restent exceptionnelles (91).

De toutes façons, si parfois la note dépressive domine et que l'on peut parler "d'état mélancolique", le plus souvent c'est l'opposition, l'hostilité avec parfois agitation qui est le maître symptôme. Quoiqu'il en soit, "l'enfant n'est plus le même" au dire de ses parents.

2°) Les troubles cardio-vasculaires.

Deux sont essentiels : l'hypertension artérielle (70 %) et la tachycardie (76 %).

Nous avons noté cette tachycardie dans toutes nos observations et l'hypertension dans les 6 cas où la tension artérielle a pu être mesurée.

a) l'hypertension

Elle atteint parfois 14 et 15 mm de mercure. Il faut toujours, dans son évaluation, tenir compte de l'âge de l'enfant et avoir une technique et un matériel éprouvés. Par exemple, il est impossible de tenir compte d'une TA prise chez un enfant qui pleure, et pour d'autres raisons évidentes (troubles vaso-moteurs), on ne peut tenir compte d'une TA prise au flush. Cette tension artérielle est parfois très élevée, et on a récemment décrit un cas d'encéphalopathie hypertensive (II2).

- b) la tachycardie sinusale à 160 ou 180, régulière, permanente, est moins influencée par les cris que la TA. Sa constatation doit frapper chez cet enfant apyrétique.

Les troubles cardio-vasculaires ont pour caractéristiques d'être variables, d'un malade à l'autre, mais surtout dans l'évolution de la maladie. Le coeur est toujours strictement normal cliniquement, radiologiquement, et le plus souvent électriquement.

3°) Les troubles cutané-muqueux.

Ils comprennent deux ordres de symptômes : des modifications des extrémités très caractéristiques et des signes variés peu évocateurs.

A - Modifications des extrémités.

Les signes cutanés de l'acrodynie siègent essentiellement aux extrémités. Leur aspect si particulier suffit le plus souvent à faire le diagnostic de la maladie. Quatre éléments peuvent être notés :

- a) un aspect rose vif (Pink Disease) ou rouge foncé, plus souvent rouge violacé des extrémités (68 %). Nous l'avons noté 7 fois sur 9. Cet aspect existe spontanément le plus souvent. Parfois il n'est

pas apparent et pour l'obtenir il faut réchauffer les extrémités, ce qui est d'ailleurs redouté par l'enfant. Toute pression du doigt sur cet érythème le blanchit, puis il se recoloré à l'arrêt de la pression de la périphérie vers le centre, mais lentement. Cette coloration est symétrique, rarement prédominante d'un côté.

b) un oédème dur

Il infiltre les extrémités (29 %, 4 de nos malades), prédominant à la paume des mains et à la plante des pieds, il est maximum au niveau des doigts qui sont boudinés, "en cigare" et il remonte parfois un peu au niveau de l'avant-bras et de la jambe.

c) une hypersudation

Elle rend moites en permanence les extrémités (90 %). Nous l'avons retrouvée dans tous les cas.

d) un refroidissement cutané

Il contraste avec cet érythème et cette hypersudation (38 %, 5 de nos observations).

On est en présence d'extrémités rouge-violacées, gonflées, qui au toucher donnent une impression d'humidité froide. Cette symptomatologie représentant un aspect caractéristique de la maladie pour qui l'a déjà rencontrée.

Ces troubles vaso-moteurs s'individualisent encore par leur évolution paroxystique et leur mécanisme.

a) leur évolution paroxystique

Elle est parallèle à celle des douleurs, à leur maximum au moment des poussées douloureuses. Ces troubles régressent, dessinant une évolution ondulente dans la journée et dans la maladie. Entre les poussées on assiste à une desquamation (45 %) qui porte sur les doigts et les orteils, la paume et la plante des pieds, en larges lambeaux, très caractéristique quand elle est en collerette (105).

b) leur mécanisme

Les travaux réalisés pour déceler le mécanisme des troubles vaso-moteurs n'apportent pas d'explication certaine, mais il semble s'agir d'une vaso-dilatation des capillaires avec inertie et engorgement de ces derniers en rapport avec une vaso-constriction artériolaire (I47 A).

L'inertie capillaire est illustrée par la lente recoloration de la peau après relachement d'une pression locale.

Cette interprétation s'appuie sur la capillaroscopie qui montre directement l'état des vaisseaux (34) (I65) et sur l'étude de la vasomotricité (20 A). Les enfants atteints d'acrodynie réagissent beaucoup plus lentement à différentes stimulations, tel le bain chaud (I43). Des études angiographiques qui opacifient le système artériel du membre inférieur n'ont rien montré d'anormal (25).

B - Signes cutanéomuqueux variés.

Associées à ces quatre symptômes majeurs, on peut noter des lésions disséminées identiques à celles des extrémités, des érythèmes, une hypersudation généralisée, du prurit et des atteintes muqueuses.

- a) des lésions, identiques à celles observées aux extrémités, peuvent siéger en d'autres points du corps. Elles sont exceptionnellement retrouvées sur le menton, le nez ou les oreilles.
- b) les érythèmes divers sont fréquents (50 %). Ces érythèmes sont souvent contemporains du début de la maladie, nous l'avons vu, ils persistent pendant son évolution ou réapparaissent à l'occasion des poussées, desquamant en collerette. Ils siègent le plus souvent sur le tronc.
- c) l'hypersudation généralisée est fréquente, parfois extraordinairement abondante, obligeant à langer le malade plusieurs fois par jour et surtout entraînant un certain degré de deshydratation.
- d) le prurit généralisé se voit dans 42 % des cas. Il entraîne des lésions de grattage qui,

jointes aux éruptions miliaires favorisées par l'hypersudation, ouvrent la porte à l'infection.

- e) parmi les muqueuses, c'est la conjonctive qui est le plus souvent atteinte (45 %). Son altération due à la vasoconstriction des vaisseaux (56), se traduit par une intense photophobie. On a pu décrire des lésions cornéennes et des troubles vasomoteurs de l'iris (88).

4°) Les troubles de la sensibilité.

Ils ont donné leur nom à la maladie, mais paradoxalement, ne sont pas constants (53 %). Nous avons noté ces troubles dans cinq cas mais le jeune âge des malades rend souvent difficile l'appréciation de ces symptômes. Ce sont essentiellement des douleurs des extrémités à type de causalgies (82), crampes, élancements, piccottements, brulûres qui obligent les enfants à mettre les mains et les pieds sous l'eau froide, à se frotter constamment les extrémités l'une contre l'autre, à redouter le moindre contact, surtout celui de la main qui l'examine.

Ces douleurs se caractérisent par deux faits, leur siège aux extrémités et leur évolution paroxystique.

- a) leur siège aux extrémités rend compte de la dénomination de la maladie.
- b) leur évolution paroxystique parallèle aux troubles vasomoteurs, en crises intolérables qui obligent l'enfant à se déchausser, à marcher sur le carreau froid, à se mordre les mains et les pieds pour tenter de calmer un prurit douloureux intolérable.

On a pu noter d'autres douleurs, céphalées, arthralgies, douleurs abdominales.

Enfin, autant que l'examen le permet, il ne semble pas y avoir de troubles de la sensibilité objective, encore que certains (103) avancent qu'il existe une hypoesthésie, se basant sur le fait qu'il y a une passivité particulière des petits malades au cours des injections et prises de sang.

5°) Les troubles neurologiques.

Ils sont dominés par l'hypotonie et l'aréflexie.

a) L'hypotonie musculo-ligamentaire.

Elle est intense (46 %). L'enfant se tenant parfois dans des positions extrêmement curieuses, bien décrites par les parents (prière mahométane 20 %). Nous avons trouvé cette position chez deux de nos malades. L'hypotonie a été retrouvée dans tous les cas.

L'adynamie (25 %) jointe à cette hypotonie entraîne une impotence qui fait que ces sujets ne marchent plus, souvent ne s'asseyent plus, et on a pu décrire des formes paraplégiques ou quadraplégiques de la maladie sans que toutefois un déficit moteur puisse être affirmé sauf exception (96). Il faut cependant faire des réserves à cette affirmation car l'appréciation de paralysie chez un jeune enfant hostile à l'examen est très difficile. L'amyotrophie est constante.

b) Les réflexes tendineux

Ils sont faibles ou abolis (34 %), surtout aux membres inférieurs. Nous l'avons noté sept fois sur neuf.

c) Le tremblement

Il se voit parfois ainsi que les convulsions (II2), ces dernières souvent en rapport avec une poussée d'hypertension qui a déterminé un oedème cérébral.

6°) Les troubles digestifs.

a) L'anorexie

Il est classique de dire qu'elle est constante. L'étude statistique ne la retrouve que dans 37 % des cas. Notre expérience personnelle est différente : nous l'avons retrouvée d'une façon certaine six fois sur neuf.

b) L'amaigrissement

32 %. Il est peu net au début de la maladie. Il va s'accroître en rapport avec l'anorexie, la déshydratation et l'élévation du métabolisme de base.

c) La polydipsie

Elle est intense et facilement retrouvée à l'interrogatoire, tant elle a frappé l'entourage. Elle vise à compenser l'hypersudation mais n'empêche pas un certain degré de deshydratation.

- d) Enfin il faut signaler dans ce chapitre la fréquence (15 %) des prolapsus rectaux dus à l'hypotonie des muscles périnéaux.

7°) Les troubles trophiques.

Ils sont le fait des acrodynie sévères :

- les ongles sont striés, épais et cassants,
- les cheveux sont secs et cassants, ils tombent en aires,
- il existe une ostéoporose des extrémités au niveau des phalanges, plus fréquentes qu'une hypercondensation avec périostose engainante,
- les nécroses cutanées qui peuvent se terminer par des amputations seront revues ultérieurement.
- signalons les troubles buco-dentaires (25 %) (98) qui ont fait l'objet de multiples travaux (16) : ulcération de la langue, infection, éruption précoce de certains germes, chute spontanée des dents, folliculite explosive etc..., ces troubles pouvant aller jusqu'à la nécrose du maxillaire avec séquelles importantes.

Dans nos observations ces troubles trophiques ont été extrêmement réduits, nous n'avons retrouvés dans les observations I et 2 que de petites ulcérations des extrémités.

8°) Signes généraux.

La fièvre ne fait pas partie du tableau classique de l'acrodynie (16 %). Elle serait due à la deshydratation ou à une surinfection.

Les adénopathies se voient dans 11 % des cas.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

De multiples examens complémentaires ont été proposés dans l'acrodynie. Les résultats sont souvent discordants et ces examens ne permettent pas de donner un profil spécifique de l'acrodynie. Trois examens nous semblent mériter cependant une place à part : le dosage urinaire du mercure, le dosage des catécholamines et la réaction au Latex. Nous aurons à revenir sur les renseignements qu'ils peuvent fournir pour l'interprétation de la maladie.

1°) La numération formule sanguine.

Elle montre une polyglobulie en rapport avec l'hémoconcentration et une polynucléose en rapport sans doute avec la surinfection (65).

2°) L'ionogramme sanguin.

Il montre une deshydratation extracellulaire avec augmentation du chiffre de l'hématocrite, de l'urée et des protides. Très souvent il n'existe pas d'augmentation du chlore et du sodium ; il existe donc une hypoélectrolytémie relative (98). Cette hypochloronatrémie serait en rapport avec une perte de sel excessive par le rein (34) et l'on sait la fréquence avec laquelle on a comparé l'acrodynie et l'acidose rénale tubulaire primitive (95) (90), leur donnant une même étiologie (nous reverrons ce problème dans les formes cliniques de la maladie). Par contre il semblerait y avoir une augmentation du volume extracellulaire, et du potassium dans ce même compartiment (35).

Le mécanisme de cette action serait complexe :

- a) blocage par le mercure de la réabsorption du sel,
- b) inaction des minéralo-corticoïdes au niveau du rein (35),
- c) production d'une diurèse mercurielle.

Toutes ces hypothèses s'appuyant sur des arguments expérimentaux (32) (35) (reproduction des troubles hydro-électrolytiques par ingestion de mercure et stress chez les rats).

Signalons que le chlore et le sodium dans la sueur sont normaux (48).

3°) L'électrophorèse des protides.

Elle ne montre qu'exceptionnellement des perturbations (4I) (73), hypoprotidémie, hyperalpha I et alpha 2 globulines (comme c'est le cas dans notre observation n° I, la seule où l'électrophorèse ait été pratiquée).

4°) Les troubles de la régulation glycémique.

La glycémie est parfois élevée (4I %) (98). La glycosurie plus rare, paradoxalement.

5°) L'albuminurie.

Elle est retrouvée dans 78 % des cas.

6°) La réaction au Latex.

Cette réaction permet théoriquement l'étude du pouvoir histaminopexique du serum. Dans deux observations nous l'avons étudié. Ce pouvoir était effondré. L'interprétation de cette réaction reste délicate, la baisse du pouvoir histaminopexique du serum s'observe habituellement dans les affections d'origine allergique.

7°) La ponction lombaire.

Elle ramène un liquide qui s'écoule normalement, qui ne contient que rarement des éléments lymphocytaires (87), mais parfois contient de l'albumine. Le taux en est variable, souvent inférieur à I g, parfois très élevé (96) avec dissociation albumino-cytologique, souvent retrouvé dans les formes graves, paralytiques, ce qui a fait rapprocher l'acrodynie du Syndrome de Guillain Barré. Deux fois dans les trois observations (I, 2 et 4) où nous l'avons pratiquée, nous avons noté une hyperalbuminorachie.

8°) L'électrocardiogramme.

Il est exceptionnellement perturbé (65). Il affirme l'origine sinusale de la tachycardie. Les modifications sont très légères, elles portent sur l'onde T qui

en DI et D2 a une positivité élevée. Mais ces altérations ne sont pas spécifiques.

9°) L'étude électromyographique.

Cette étude n'a été réalisée que dans un petit nombre d'observations (3 cas dans la littérature).

Dans deux de nos observations (I et 2) nous avons pu l'étudier et dans l'une (I) de façon complète et répétée. Nous étudierons donc successivement les résultats fournis par nos observations, ceux donnés par la littérature et enfin nous verrons comment il est possible de conclure.

A - Nos observations.

Dans notre observation n° 2 il est noté un léger ralentissement de la vitesse de conduction des fibres proprioceptives apprécié au niveau du nerf cubital du bras.

Dans notre observation n° I on trouve un très gros retard de conduction des nerfs moteurs périphériques avec allongement des latences aussi bien en ce qui concerne la voie motrice que la voie sensitive proprioceptive. Au membre inférieur il est même impossible d'obtenir une réponse des fibres sensibles à la stimulation du nerf. Ces manifestations vont s'aggraver pendant l'hospitalisation. Ce n'est qu'après deux mois de traitement que l'électromyogramme montre une amélioration portant sur les deux voies sensibles proprioceptives et motrices.

L'amélioration va se faire très progressivement, mais onze mois après le début de la maladie, si l'amélioration a été importante, les vitesses de conduction des fibres nerveuses motrices et sensibles demeurent légèrement inférieures aux valeurs normales.

Donc, en résumé, l'étude électrique de la vitesse de conduction nerveuse a montré un ralentissement important et durable portant sur les nerfs moteurs et surtout sur les nerfs sensitifs proprioceptifs.

B - Dans la littérature.

En 1932 déjà quelques études de l'excitabilité musculaire étaient signalées (120). En 1941 pour le même tableau il avait été noté (69) "une dégénérescence partielle de tous les muscles examinés dans le domaine des nerfs SPI et SPE. Les contractions musculaires sont lentes. Les chronaxies très élevées". Après cinq mois d'évolution les auteurs notent une accélération certaine mais la persistance de petites anomalies.

En 1952 (28) chez une fillette atteinte d'acrodynie puis d'un Syndrome de Polyradiculonévrite, on note "une dégénérescence partielle assez légère mais généralisée, plus marquée aux segments distaux, surtout au niveau du nerf sciatique poplité interne".

Conclusion

Au total il semble exister des troubles de la conduction nerveuse dans l'acrodynie.

Une étude électrique systématique nous semble nécessaire dans cette affection. On peut en espérer peut-être une meilleure compréhension des troubles neurologiques observés dans cette maladie.

10°) L'électroencéphalogramme.

A - Dans nos observations.

Nous l'avons pratiqué deux fois. Dans l'observation n° 2 il est normal. Dans l'observation n° 1 il montre la présence d'éléments plus lents que la normale. L'amplitude est modérée. Il existe de nombreuses bouffées paroxystiques généralisées lors de la stimulation.

B - Dans la littérature.

Un seul auteur (44) a trouvé des signes d'épilepsie à caractère focal et a noté une discordance entre l'état clinique qui s'est rapidement amélioré et l'encéphalogramme qui s'est normalisé plus lentement. Pour beaucoup d'auteurs l'électroencéphalogramme est normal dans l'acrodynie (48).

Enfin un certain nombre (IO6) (II2) le retrouvent fréquemment perturbé et aboutissent aux conclusions suivantes (97) : les altérations sont fréquentes, 17 fois sur 23 cas. Il existe une relation entre le stade évolutif de la maladie et l'aspect du tracé électrique. L'aggravation de l'électroencéphalogramme permet de prévoir une reprise de la maladie. Le type des altérations est le suivant : "Bradyrythmies à prédominance occipitale avec ondes fréquentes ou remplaçant totalement le rythme de base normal localisé ou à prédominance occipitale". Parfois ces lésions sont minimales, difficiles à affirmer et leur disparition après la guérison leur donnera toute leur valeur.

Conclusion.

Inconstamment perturbé l'Électroencéphalogramme peut montrer dans l'acrodynie un ralentissement du rythme.

II°) Les dosages du mercure urinaire.

A - Dans nos observations.

Nous avons recherché le mercure dans les urines de trois de nos malades (I, 2 et 4). Deux fois spontanément cette recherche est positive ; une fois négative lors du premier examen, elle est positive sous l'influence du traitement par les chélateurs.

B - Dans la littérature.

Cette recherche est positive dans une proportion de cas allant de 65 % à 95 % (72 A) (53) ; chez le sujet normal, 15 % seulement ont un taux de mercure urinaire égal ou supérieur à 10 X .

Conclusion.

La recherche du mercure dans les urines présente un intérêt majeur. C'est la base de la théorie de l'intoxication mercurielle, nous y reviendrons.

12°) Le dosage des catécholamines urinaires.

A - Dans nos observations.

Deux fois nous avons fait une étude des catécholamines urinaires (noradrénaline et adrénaline) (obs. I et 2). Une fois le taux de ces amines pressives a été élevé et une fois il a été normal, mais pratiqué longtemps après le début de la maladie.

B - Dans la littérature.

Bien que cette recherche soit récente, les observations signalant une augmentation du taux des catécholamines commencent à être publiées (56). (118) (70) (72) (112).

Conclusions.

Nous reviendrons sur cette étude dans la discussion pathogénique de la maladie.

Signalons simplement le grand intérêt de pratiquer au moins un dosage des catécholamines, un dosage de leur métabolites urinaires et en particulier l'acide vanillo-mandélique (VMA).

De l'étude des catécholamines rapprochons celle de la sérotonine qui n'a pas encore été faite (dans notre observation n° 2 son taux ainsi que celui de son métabolite était normal). Ainsi peut-être sera-t-il intéressant de rechercher, dans l'acrodynie, le taux de sérotonine et le taux d'acide 5 Hydroxyindolacétique (5 HIAA). En effet on sait la similitude qui unit ce médiateur chimique aux catécholamines et son rôle dans les troubles du tonus musculaire et du système nerveux.

E V O L U T I O N

Deux faits la caractérisent :

- elle est le plus souvent favorable, mais toujours longue et imprévisible,
- elle se fait par poussées.

Schématiquement nous étudierons :

- l'évolution, habituelle, vers la guérison,
- l'évolution, rare, vers la mort qui peut se faire de deux façons, soit mort subite dans le cadre d'un "syndrome malin", soit mort par bronchopneumonie de surinfection,
- les complications,
- les séquelles,
- les récidives.

L'EVOLUTION HABITUELLE, FAVORABLE (90 %)

Elle est longue, deux à six mois, parfois beaucoup plus. Elle se fait par poussées comme nous l'avons vu, émaillée de reprises de la maladie. Les troubles psychiques disparaissent généralement en premier (5I A), puis les troubles vasomoteurs et circulatoires avec les troubles de la sensibilité, enfin les troubles neurologiques, parfois très tardivement. Certains auteurs insistent sur le fait que l'enfant gardera longtemps des troubles du caractère.

Quoiqu'il en soit la durée comme les modalités de cette évolution sont essentiellement variables, échappant à toute description. Le médecin peut assurer la guérison mais ne peut en prévoir la date.

L'EVOLUTION MORTELLE

10 % (8 % (29) - 17 % (72 A)) des cas dans les statistiques anciennes. Il semble que la mortalité ait beaucoup diminué depuis l'antibiothérapie. Habituellement l'aggravation se fait brutalement. L'affection prend un aspect malin. Nombreuses sont les observations qui rapportent de tels cas (43) (55). Mort subite ou mort en quelques heures (103) due à un collapsus ou à une brusque deshydratation. Plus rarement, mort par syndrome paralytique ascendant (2).

Plus rarement la mort survient par surinfection et le plus souvent il s'agit alors d'une bronchopneumonie (96). Par exemple, sur 62 cas, 5 morts : 3 bronchopneumonies à la vérification anatomique (29). Ces bronchopneumonies sont favorisées par une paralysie des muscles bronchiques (93).

ENFIN, COMPLICATIONS QUI PEUVENT SURVENIR

En dehors de surinfections graves (bronchopneumonie) ou bénignes (infection cutanée, adénite, infections virales), on peut observer :

- des mutilations des extrémités par gangrène avec perte d'une ou plusieurs phalanges (4 % des cas) (70) (43) aux membres supérieurs ou inférieurs (49 B) (51 A),
- des troubles dentaires que nous avons vus avec les signes digestifs de la maladie et qui peuvent aller jusqu'à la nécrose du maxillaire (16).

SEQUELLES

Elles sont très rares :

- troubles neurovégétatifs. Perturbations vasomotrices des mains et des pieds aux changements de température,
- troubles psychiques : "modifications du caractère" (4). Plus de 30 % des malades guéris d'acrodynie sont considérés comme anormalement nerveux (29). Dans deux cas on a pu signaler chez des adultes une psychose dans les suites d'une acrodynie (51) (127).

- phénomènes allergiques. 20 % des anciens malades (29) ont des manifestations allergiques variées.

RECIDIVES

Elles sont exceptionnelles (106). Une observation particulièrement intéressante signale une récurrence six ans après la maladie chez une malade n'ayant absorbé dans sa vie un dérivé mercuriel que deux fois, et à chaque fois ayant présenté une acrodynie (50).

FORMES CLINIQUES

Elles sont très nombreuses. Schématiquement nous décrirons :

- des formes selon l'âge,
- des formes selon la symptomatologie,
- des formes selon la gravité,
- quelques formes particulières par leurs associations à d'autres symptômes.

SELON L'AGE

1°) Les formes du sujet jeune réalisent le tableau classique.

2°) Celles de l'enfant plus âgé sont de diagnostic souvent difficile ; les modifications des extrémités sont plus rares, les signes neuropsychiques sont au premier plan, et les manifestations allergiques sont plus fréquentes (72 A) (34).

3°) Quelques cas d'acrodynie ont été décrit chez l'adulte. Ces formes ressemblent à celle de l'enfant avec des signes d'atteintes neurologiques localisées (paire crânienne, Myoclonie, Amyotrophie) mais elles n'ont pas les troubles psychiques qui sont si particuliers à l'acrodynie infantile. On les rapporte à des "nevraxites végétatives" de causes diverses.

FORMES SYMPTOMATIQUES

1°) Formes cutanées

où la symptomatologie vasomotrice est au premier plan.

2°) Formes hypertensives (II2)

avec poussées hypertensives brutales qui peuvent amener des complications encéphaliques.

3°) Formes abdominales

L'on a pu décrire des douleurs abdominales trompeuses (120).

4°) Formes neurologiques

où l'hypotonie est au premier plan et qui ont une symptomatologie paraplégique ou quadriplégique et nous avons déjà évoqué le problème du syndrome de Guillain Barré et celui de la poliomyélite que nous reverrons au diagnostic.

5°) Formes psychiques (103)

qui se voient surtout chez le grand enfant, où les signes psychiques sont particulièrement importants et peuvent égarer le diagnostic. On a pu voir des manifestations délirantes, des hallucinations, une désorientation temporo-spatiale et parfois les troubles caractériels sont au premier plan. Tous ces troubles évoluent par poussées.

En réalité ces formes symptomatiques ne représentent que l'exagération d'un des symptômes de la maladie.

SELON la GRAVITE

Tous les intermédiaires sont possibles entre les formes légères et les formes graves. Elles posent des problèmes différents.

1°) Les formes atténuées

où le seul problème est d'affirmer le diagnostic. Ces formes sont vraisemblablement très fréquentes et il est permis de penser qu'un grand nombre d'acrodynies passent inaperçues (98).

2°) Les formes graves

où tous les signes sont à leur maximum, et où se rencontrent avec une particulière fréquence les troubles trophiques et les mutilations (70) (43).

LES FORMES ASSOCIEES

L'association d'une acrodynie et d'une acidose rénale tubulaire n'est pas rare (90) (95). Plus souvent les maladies se succèdent

et l'on incrimine un même mécanisme : l'intoxication mercurielle. Les arguments avancés sont que :

- I°) La disparition de l'acrodynie et celle de l'acidose rénale tubulaire ont été exactement superposables,
- 2°) L'étiologie mercurielle est retrouvée dans un certain nombre d'observations,
- 3°) Les deux maladies se sont parfois succédées chez un même malade.

Les auteurs suggèrent la pathogénie suivante :

Le mercure est connu pour avoir une affinité spéciale pour les groupements sulfidryl qui assurent le transport des ions à travers la membrane basale du tube rénal, un trouble du transport des ions chlore serait reponsable de la maladie.

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

L'étude anatomopathologique de l'acrodynie est extrêmement décevante. Si les études anatomopathologiques post mortem sont nombreuses, les lésions observées sont peu importantes, non spécifiques, variées et très inconstantes, et il est toujours difficile de dire la part qui revient aux modifications histologiques dues à la souffrance tissulaire premortem, car les minimes lésions observées ne le sont qu'au niveau des centres nerveux.

"De plus beaucoup de données recueillies peuvent être expliquées par la présence d'une maladie chronique, avec jeûne prolongé qui engendre une dégénérescence du système nerveux" (103 A).

L'étude histologique de la biopsie neuromusculaire faite chez notre malade n° I représente à notre connaissance la première et seule étude de ce genre, c'est-à-dire au cours de la maladie. Elle nous a montré des signes de lésions musculaires d'origine neurogène.

Nous étudierons donc successivement les données des autopsies et l'examen histologique d'un fragment neuro-musculaire prélevé par biopsie au cours de la maladie.

Les ETUDES ANATOMOPATHOLOGIQUES POST-MORTEM

Eliminons d'abord les lésions non spécifiques portant essentiellement sur l'appareil bronchopulmonaire. Ce sont les plus constantes (nous avons vu que l'infection respiratoire représentait la modalité la plus fréquente de mort chez l'acrodynique).

Il n'a pas été retrouvé de lésions histologiques des vaisseaux (56).

Au niveau de la peau on a pu noter : de l'oédème, des lésions d'hyperkératose, une prolifération des cellules réticulo-endothéliales dans le chorion et la couche papillaire. Toutes ces lésions ressemblent aux lésions d'un stade précoce de pellagre.

Plus intéressantes sont les études histologiques portant

- sur le système nerveux,
- sur les glandes endocrines,
- sur le rein.

1°) Système nerveux.

Les lésions décrites sont aussi nombreuses que peu spécifiques :

- dégénérescence des cellules de la corne antérieure de la moëlle avec de petites hémorragies (103 A) (96)
- lésions de type dégénératif du diencéphale et du mésencéphale (126). Ces lésions sont interprétées comme des lésions inflammatoires et dégénératives ou seulement dégénératives, qui s'étendent sur tout le système sympathique depuis le ganglion périphérique jusqu'au centre médullaire et au diencéphale. Ces lésions sont discrètes, disséminées, non destructives et non définitives (52).
- destruction myélinique des nerfs suggérant une névrite toxique (63) (55).
- par contre, les vérifications anatomiques sans lésions histologiques sont nombreuses, 16 cas (56) (103 A) (29)(96) (55).

2°) Lésions des glandes endocrines.

- hyperplasie de l'hypophyse
- hyperplasie de la médullosurrénale dans la zone glomerulée (Aldosterone) (55).
- hyperplasie des cellules chromafines (135).

3°) Lésions rénales.

- les lésions sont décrites dans la portion distale de l'anse ascendante (32) (55). Elles se traduisent surtout par un hyperchromatisme, témoin d'une régénération.

La BIOPSIE NEUROMUSCULAIRE

Nous avons pu la pratiquer dans notre observation n° I. Elle a porté sur le nerf musculocutané et le muscle extenseur propre. Elle a

montré qu'il existait au niveau du muscle des lésions localisées d'atrophie et quelques fibres dégénérées avec une multiplication des noyaux. Le filet nerveux examiné n'a pas montré d'anomalie. On peut conclure que ces lésions sont en faveur d'un processus neurogène discret.

EN CONCLUSION

Les lésions trouvées ne sont pas très significatives. Il semble qu'il existe des lésions de névrites (peut-être prédominant aux racines), une hyperplasie de la surrénale et des signes histologiques de souffrance rénale.

L'étude répétée d'un fragment neuro-musculaire prélevé au cours de la maladie sous anesthésie locale, permettrait certainement une étude plus précise.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est facile dans une forme complète, mais il n'en est pas toujours ainsi. Les problèmes diagnostics difficiles se rencontrent dans les formes incomplètes et surtout dans les formes où prédomine un symptôme ; celui-ci peut égarer vers d'autres maladies, d'autant que l'acrodynie n'est plus d'un diagnostic courant.

Nous étudierons successivement :

- le diagnostic au début de la maladie,
- le diagnostic des formes où prédominent des lésions des extrémités,
- le diagnostic des formes où prédominent les signes neurologiques,
- enfin deux diagnostics particuliers qui posent des problèmes nosologiques intéressants.

Le DIAGNOSTIC au DEBUT de la MALADIE

Le polymorphisme de la maladie et l'imprécision des symptômes au début sont tels que le diagnostic peut être difficile. Rarement l'ergotisme ou l'arsenicisme ont pu prêter à confusion. En réalité l'important est de ne pas faire un diagnostic par excès au dépend d'une maladie qui comporte une thérapeutique urgente, essentiellement la méningite tuberculeuse et l'hypervitaminose D.

I°) La méningite tuberculeuse.

C'est à elle que l'on pense d'abord et c'est heureux. Les signes du début d'une acrodynie (atteinte de l'état général et troubles psychiques) conduisent en effet fréquemment à pratiquer une ponction lombaire.

2°) L'hypervitaminose D.

Elle est souvent plus difficile à éliminer. Elle peut associer amaigrissement, hypertension et modifications du caractère, mais il n'existe jamais de troubles vaso-moteurs. Le diagnostic est facile à faire si l'on y pense par l'interrogatoire et le dosage de la calcémie.

FORMES OU PREDOMINENT les TROUBLES des EXTREMITES.

1°) On éliminera facilement :

- a) L'érythème palmoplantaire (syndrome de Lane). C'est une affection permanente qui présente un caractère familial.
- b) De banales engelures qui ne prêteront qu'un moment à confusion.
- c) L'acrodermatitis entéropathica est une maladie familiale où la symptomatologie intestinale est au premier plan et où les troubles cutanés sont à maximum périorificiels.
- d) L'acroparesthésie ne comporte pas de troubles vaso-moteurs des extrémités, c'est une maladie de l'adulte.

2°) Quelques maladies posent des problèmes plus intéressants.

a) La pellagre.

Depuis longtemps on avait rapproché l'acrodynie de la pellagre (50) (1). Certes, il existe un érythème des extrémités, une anorexie et des modifications du comportement, mais aucun trouble circulatoire ni neurologique. Les altérations des extrémités y sont très différentes. Il semble que la similitude se borne à des lésions histologiques communes (63) et d'ailleurs nonspécifiques.

b) L'acrocyanose.

La peau n'a pas la même coloration. Elle est bleutée, le trouble en est uniquement veineux. De plus elle ne comporte pas les signes cliniques d'accompagnement

symptomatique de l'acrodynie.

c) La Maladie de Raynaud.

Elle est très exceptionnelle chez l'enfant. Elle fait alterner des poussées de vasodilatation des extrémités avec des poussées de vasoconstriction.

d) L'érythromélgie

également exceptionnelle dans le jeune âge, elle a pu prêter à confusion (25). Survenant chez l'adulte, cette maladie réalise un syndrome douloureux et vasomoteur des extrémités, mais il y manque le riche cortège neurologique et cardiovasculaire qui accompagne l'acrodynie.

e) La dermatomyosite.

L'association d'une acrodynie et d'une dermatomyosite ayant évolué parallèlement a été décrite (125) et l'on peut discuter le rôle joué par un déséquilibre des centres neurovégétatifs dans les deux maladies. Il semble en fait qu'au cours d'une dermatomyosite les lésions puissent prendre un aspect "acrodynique".

f) L'ustilaginisme

décrit en 1930 et qui reproduit les principaux symptômes de l'acrodynie, a été étudié en Yougoslavie. Dû à l'absorption de maïs contaminé par un champignon, cette maladie n'est rencontrée que dans ce pays.

FORMES où PREDOMINENT les SIGNES NEUROLOGIQUES

Certaines maladies bien individualisées, essentiellement les maladies du système nerveux, ont pu revêtir une symptomatologie proche de l'acrodynie avec troubles vasomoteurs et douleurs des extrémités. Ces syndromes ont pu longtemps être rapprochés de l'acrodynie par différents auteurs qui se basent sur des constatations anatomiques : dans les maladies neurologiques les mêmes centres sont touchés que dans l'acrodynie. Ils en ont fait le point de départ de multiples hypothèses étiologiques qui doivent toutes être abandonnées actuellement.

I°) On éliminera facilement :

a) Le Syndrome neuro-oédémateux (49 A)

Relevant de faits disparates, il ne correspond à

aucune entité étiologique précise. Il associe une paralysie et un syndrome oedémateux généralisé qui épargne souvent les mains et les pieds. Signalons qu'un syndrome neuro-oedémateux a été décrit dans la phase terminale d'une acrodynie.

b) L'acropathie mutilante.

est une maladie purement neurologique et souvent héréditaire.

c) La maladie de Morvan.

pose des problèmes nosologiques plus que diagnostics. La chorée fibrillaire est une affection du diencéphale qui frappe l'adulte jeune et qui se caractérise par des fibrillations musculaires, un syndrome neurovégétatif (sueurs, acroérythroédème, TA élevée et tachycardie) et des troubles psychiques (67 A). Nous ferons nôtre la conclusion adoptée en 1934 (120 B) : "De ces deux affections, l'une est plus particulière à l'enfant, et l'acroérythème y prédomine, l'autre atteignant plutôt l'adolescent et l'adulte, s'accompagne de secousses fibrillaires caractéristiques". Et il est intéressant de rapporter l'observation d'un jeune homme de 19 ans et de ses deux nièces de 8 et 2 ans qui vivaient dans la même pièce. Simultanément l'oncle fut atteint de chorée fibrillaire et les deux nièces d'acrodynie (40 A). Ces observations font que certains auteurs n'hésitent pas à considérer comme une seule et même maladie : l'acrodynie de l'enfant, la chorée fibrillaire de l'adulte jeune, le paramyoclonus multiplex de l'âge mûr.

2°) En fait deux diagnostics différentiels sont à retenir.

a) La poliomyélite antérieure aiguë.

On a décrit certaines poliomyélites avec syndrome acrodynique (126) et les auteurs interprètent ces faits de la façon suivante : le virus neurotrope donne une lésion de la cellule nerveuse qui la sensibilise à l'action des toxiques. Ces formes sont rares et les "symptômes acrodyniques" sont toujours secondaires aux paralysies.

b) Le syndrome de Guillain Barré.

Il se caractérise par des paralysies flasques symétriques, une aréflexie, des douleurs, une atteinte inconstante des nerfs craniens, parfois des troubles neurovégétatifs et

dans le liquide céphalo-rachidien une dissociation albumino-cytologique.

Des acrodynies authentiques réalisent des tableaux similaires avec douleur, hypotonie, amyotrophie et abolition des réflexes, d'autant qu'il peut exister une hyperalbuminorachie dans le LCR (96). Notre observation n° I en est un exemple. Inversement il a été décrit des polyradiculonévrites à forme acrodynique (69). "Chacune des deux maladies affecte électivement le territoire physionerveux de l'autre maladie. Ainsi serait réalisée l'association aux signes cliniques propres à chaque maladie, des signes cliniques particuliers à l'autre maladie ; l'acrodynie symptomatique s'enrichirait de phénomènes parésiques diffus avec hyperalbuminose rachidienne, et la polyradiculonévrite, maladie des nerfs et des racines, s'enrichirait de manifestations acrodyniformes" (51 A).

Le diagnostic entre les deux affections n'est plus un diagnostic à point de départ sémiologique mais étiologique. La polyradiculonévrite est une affection virale ou toxique, l'acrodynie une allergie au mercure.

Pour notre part, si nous admettons qu'il existe des polyradiculonévrites avec manifestations acrodyniques et des acrodynies avec manifestations nerveuses, il n'est pas possible d'identifier les deux affections.

SIGNALONS DEUX DIAGNOSTICS EXCEPTIONNELS

I°) Le syndrome de Riley Day ou dysautonomie familiale (II6 A).

Il est troublant de constater la similitude de ces deux maladies. Les signes cliniques en sont à peu près les mêmes et la coïncidence devient troublante quand on sait qu'il existe un trouble de métabolisme des catécholamines exactement superposable à celui de l'acrodynie. Les seules différences portent :

- sur l'âge plus avancé des enfants atteints du syndrome de Riley Day,
- le caractère familial,
- l'hypotension de posture et le caractère un peu différent des troubles vasomoteurs qui ne siègent pas aux extrémités et qui surviennent après une émotion ou un repas.

Quoiqu'il en soit la coïncidence est frappante et le diagnostic souvent difficile repose sur des détails (123).

- 2°) L'association de polyalvéolyse et d'une keratodémie palmoplantaire a pu prêter à confusion. Il s'agit le plus souvent d'une maladie de Meleda ou de Papillon Lefèvre qui sont parfois de diagnostic difficile (16).
-

ETIOLOGIE (106) (56)

L'unanimité est actuellement à peu près faite sur la responsabilité du mercure dans l'acrodynie.

Est-il seul responsable ? N'existe-t-il pas d'autres étiologies ?

Pour répondre à cette question, nous verrons d'abord les différentes étiologies, toxiques ou non toxiques, proposées à cette maladie, dont deux ou trois seulement méritent d'être retenues, et surtout les arguments en faveur de la responsabilité mercurielle.

ORIGINE NON TOXIQUE

1°) Théorie neuro-endocrinienne (60)

La maladie serait en rapport avec une altération des différents noyaux de la base, ces altérations retentissant sur la sécrétion d'hormones corticosurrénales.

Les auteurs parlent "d'encéphalite végétative".

2°) Théorie endocrine.

a) Corticosurrénale.

Si en 1950 on avait pensé qu'il pouvait exister un hypofonctionnement corticosurrénal (34), le même auteur en 1954 a prouvé qu'il existe un hyperfonctionnement (35) en montrant une augmentation des hormones circulantes et de leur élimination urinaire en clinique et de façon expérimentale. Mais cette augmentation n'est pas retrouvée dans toutes les observations (112).

b) Médullosurrénale.

Son hyperfonctionnement est unanimement admis (36). On a pu rapporter l'observation d'un malade mort avec le diagnostic d'acrodynie et chez qui la vérification

anatomique a montré une tumeur de la médullosurrénale (55).

3°) Théorie carentielle (66) (86 A)

- a) C'est essentiellement la carence en vitamines et surtout en vitamines B6 qui a été incriminée. La guérison a en effet été obtenue rapidement chez certains malades, comparés avec un lot témoin, par administration de vitamine B6 à fortes doses (65). A l'appui de cette théorie rappelons les observations d'acrodynie survenue à la suite d'un traitement par l'isionazide (70).

Il avait été avancé la responsabilité de :

- une carence en vitamine E,
 - une carence en vitamine PP par analogie avec la Pellagre (II) (150).
- b) La carence protéique a été prouvée dans une observation (41) et la carence en acide gras a pu expérimentalement être responsable d'acrodynie (6).

En laboratoire encore on a pu reproduire des syndromes acrodyniques par carence en vitamine B6 et déséquilibre protéidique, ces dyndromes cédant à l'injection de vitamine B6 (85 A).

En 1935 on avait pu écrire cette conclusion qui nous semble particulièrement d'actualité en 1967 : "Les avitaminoses se comportent du point de vue neurologique comme des intoxications".

En l'absence de catalyseur, le métabolisme de telle ou telle substance est altéré, d'où accumulations de produits toxiques qui sélectivement semblent se porter sur le système sympathique et sur les glandes endocrines annexes (86 A).

4°) Théorie infectieuse (128) (66 A)

- a) Il ne s'agit certainement pas d'une encéphalite comme cela avait été suggéré (64 A).
- b) Il ne s'agit pas non plus d'infection bactérienne (120 A).
- c) L'hypothèse d'une infection virale peut être retenue avec plus de vraisemblance. Théorie soutenue en 1925 par Feer(60),

et en France par Pehu (105) et Roccas (110).

Dès 1928 il était dit que "l'acrodynie est une maladie infectieuse causée par un virus neurotrope de nature inconnue" (105 A).

En faveur de cette théorie il y a :

- la présence d'un épisode infectieux avant le début de la maladie,
- la fièvre et les adénopathies qui font souvent partie de la maladie,
- la contagiosité décrite par certains auteurs,
- l'analogie avec la poliomyélite, le syndrome de Guillain Barré (8) et l'encéphalite épidémique (30).

Malheureusement jamais un virus n'a pu être mis en évidence.

5°) Théorie psychologique.

L'acrodynie serait causée par un choc affectif (89) :

- séparation de la mère,
- enfant rejeté du milieu familial,
- enfant de mère elle-même malade mentale.

Nous avons vu que certains pensent que la maladie serait plus fréquente chez des sujets ayant une constitution neuropsychique particulière.

Enfin certains thérapeutes n'hésitent pas à traiter les enfants par l'électrochoc (9) et assurent qu'ils ont d'excellents résultats.

ORIGINE TOXIQUE NON MERCURIELLE

- 1°) Intoxication par les végétaux inférieurs comme l'ergot de seigle (49 B).

2°) Intoxication par l'arsenic (105)

Les défenseurs de cette théorie tirent argument de la symptomatologie clinique voisine de l'intoxication arsenicale et de l'acrodynie (49 B).

3°) Intoxication par le talium en se référant aux mêmes critères.

THEORIE MERCURIELLE

L'unanimité s'est à peu près faite sur le rôle déterminant du mercure dans l'acrodynie. Si certains auteurs sont encore réticents pour adopter cette étiologie, en anticipant sur nos conclusions, nous pouvons dire qu'elle nous paraît à de rares exceptions près la seule valable.

Après avoir brièvement rappelé l'historique de cette théorie, nous étudierons successivement :

- les arguments en faveur de cette étiologie
 - . cliniques, rapport entre la maladie et l'absorption de mercure,
 - . paracliniques, élimination urinaire de mercure,
 - . expérimentaux, reproduction de la maladie.
- les arguments contre cette étiologie
- les sources de mercure.

Historique

Si Zahorsky en 1922 (152) avait suspecté le mercure d'être responsable de l'acrodynie, son hypothèse tomba dans l'oubli. C'est en 1948 que Warkany (144) est frappé par la description d'une intoxication mercurielle faite par Hamilton (56) en 1819, et reprenant l'hypothèse de Zahorsky, y apporte des arguments qui seront le point de départ d'une vaste étude. Franconi (53) à la même époque fait les mêmes constatations.

En France, Kusper (79) en 1927 avait soupçonné une intoxication et Laplane et Desarménien (80) (81) apportent en 1950 des arguments de poids à la théorie de l'intoxication mercurielle (52).

ARGUMENTS en FAVEUR de l'ETIOLOGIE MERCURIELLE

I°) Cliniquement il y a un rapport certain entre l'absorption de mercure et l'acrodynie deux à six semaines plus tard.

- a) La répartition géographique de l'acrodynie est superposable à celle des régions où l'on emploie le mercure (7). Il existe de la même façon un parallélisme chronologique (15) : dans les pays anglo-saxons nous avons vu que le maximum des malades avaient moins de un an : le mercure est donné comme une poudre favorisant l'éruption dentaire. Sur le continent il est donné comme vermifuge et la plupart des malades ont entre deux et quatre ans.
- b) Le parallélisme entre la fréquence des prescriptions mercurielles et le nombre de malades apparaît dans un remarquable travail australien (40) illustré de nombreux tableaux.

La maladie a complètement disparu depuis qu'une législation en 1950 a interdit la vente de produits mercuriels.

En 1940, 30 morts par an par million d'enfants de moins de 5 ans. En 1957, le taux est voisin de zéro.

Les auteurs ont pu s'étonner que la fréquence ait diminuée avant la parution de la loi, mais il semble que ce soit le bon sens qui ait précédé la législation comme cela fut le cas en Angleterre où la décroissance a été parallèle à ce qu'elle fut en Australie, où le taux de mortalité est actuellement voisin de zéro sans qu'il y ait intervention du législateur (46) (avant 1954, il y avait 9 à 12 cas par an, moins d'un actuellement).

- c) Inversement en Espagne, il a été recherché de façon systématique les enfants qui avaient avalé du mercure (vermifuge distribué par un pharmacien, en vente libre). Il en fut retrouvé 31. Tous ont un ou plusieurs signes de la maladie (55 % se plaignaient de douleurs des extrémités (98), 78 % éliminaient du mercure dans les urines. Les auteurs en déduisent un peu arbitrairement que avec 0,2 g par mois peuvent apparaître les symptômes.
- d) "Grâce à une méthode neurologique récente permettant de mettre en évidence des sensibilisations à des allergènes in vitro, une allergie au calomel a pu être démontrée dans un cas d'acrodynie. Cette constatation apporte un nouvel argument en faveur d'une pathogénie neuroallergique au mercure de l'acrodynie". (61)

- e) Il est possible de voir des rechutes à la reprise du médicament (50), deux fois sur neuf malades dans une publication (81).
- f) Enfin beaucoup d'observations rapportent des acrodynies après ingestion de mercure : (85) (86) (133) (136) (103) (112) (42) (48).

2°) L'élimination du mercure dans les urines (39)

Nous ne rappellerons pas la technique.

Signalons simplement que l'on considère comme pathologique toute élimination mercurielle supérieure à 10 μ par 24 heures.

a) Elimination dans l'acrodynie.

Si un auteur ne signale cette élimination que dans 44 % des cas (8), les chiffres de toutes les autres publications sont parlants : 92,7 % (144), 95 % (53), 65 % (72 A) 90 % (14), soit 28 sur 31 malades, dans cette dernière statistique faut-il encore signaler qu'une notion d'ingestion mercurielle était retrouvée dans l'un des trois cas normaux.

Un auteur (72) suit le taux de mercure qui est de 90 μ à l'arrivée du malade, qui s'élève à 500 μ sous chélateurs et qui, dix mois après le début n'est que de 16 μ .

b) Comparaison avec des sujets normaux.

- un auteur trouve : 93 % de malades avec mercure urinaire élevé, 15 % de sujets sains (144) avec mercure urinaire élevé.

- un autre étudie 41 petits acrodyniques (121), 13 ont moins de 50 μ , 33 ont plus de 50 μ .

Il les compare avec des sujets normaux : 59 ont moins de 50 μ , 1 a plus de 50 μ .

3°) Arguments expérimentaux

Deux travaux surtout ont permis de prouver cette responsabilité du mercure :

- a) Par intoxication mercurielle il est possible de reproduire les principaux symptômes de l'acrodynie (6).

Les auteurs ont montré qu'en plus de cette intoxication, certains facteurs interviennent :

- l'état d'alcalinité de l'intestin, et l'on sait que l'enfant a un PH intestinal plus élevé que celui de l'adulte, ce qui favoriserait la toxicité mercurielle.

- la carence en acide gras essentiels

- la carence en vitamine B6 et en vitamine E

- le stress métabolique.

Tous ces facteurs favorisent l'acrodynie par intoxication mercurielle et pour les auteurs peut-être sont-ils responsables des maladies où l'on ne retrouve pas d'intoxication.

b) Ce sont surtout les remarquables travaux de Cheek qui ont apporté des arguments expérimentaux en faveur du mercure (32 à 37

L'administration de ce toxique à des animaux soumis au stress (froid) produit un syndrome comparable en certains points à l'acrodynie ; sur le plan biologique, une augmentation du taux des catécholamines, une augmentation du taux des 17 ceto-stéroïdes urinaires, et nous le reverrons, une sensibilité plus grande à l'action de l'adrénaline.

ARGUMENTS CONTRE L'INTOXICATION MERCURIELLE

Les auteurs qui mettent en doute cette théorie sont l'exception. Par contre l'incertitude demeure sur le fait de savoir si elle est seule en cause.

I°) Il est quelques cas d'acrodynie où l'on ne retrouve pas la notion d'une intoxication mercurielle.

Mais on sait combien l'interrogatoire est difficile, parfois il n'aboutit qu'au bout de plusieurs mois d'une enquête véritablement policière (136).

Ailleurs il n'aboutit pas (55), mais on retrouve du mercure à fortes doses dans les urines (334X) malgré les dénégations formelles de l'entourage.

Enfin la variété des formes d'intoxication, comme nous le

verrons, fait que la famille peut ignorer l'ingestion (72) (I33).

2°) Chez certains acrodyniques il n'y a pas de mercure dans les urines.

Mais rappelons que dans une étude faite chez 31 enfants ayant absorbé un vermifuge mercuriel (98) la présence de ce corps dans les urines ne fut retrouvée que dans 78 % des cas. Une de nos observations au moins confirme ce fait (n° I). Le mercure urinaire n'ayant apparu que sous l'action des chélateurs, ce qui est retrouvé dans plusieurs observations (I26). Il est vraisemblable que le mercure se stocke dans les reins et dans les muscles.

3°) La plupart des enfants absorbent du mercure. Tous n'ont pas une acrodynie.

En effet sur 60.000 enfants vus dans une consultation (82), la plupart avaient ingéré une ou plusieurs fois dans leur vie un dérivé mercuriel et pourtant sept seulement ont eu une acrodynie.

Le même argument est soutenu par ceux qui affirment qu'un enfant normal peut éliminer du mercure pendant une grande période.

On avait pensé qu'il s'agissait d'un trouble de l'élimination du mercure chez les enfants atteints de cette maladie, mais cela n'a pas été retenu (80).

La vraie réponse a été donnée en 1951 (7) : "Le fait qu'après médication mercurielle certains enfants peuvent éliminer des quantités appréciables de mercure sans signes d'acrodynie suggère qu'une susceptibilité (idiosyncrasie) (53) à l'intoxication mercurielle existe chez les enfants atteints d'acrodynie". Certains auteurs (I47) comparent cette réaction "à celle des personnes qui réagissent par de l'asthme ou le rhume des foins à un environnement bien toléré par les autres". Nous avons vu, dans les arguments en faveur de l'étiologie mercurielle, les données cliniques et expérimentales à l'appui de cette théorie : mise en évidence d'allergie, fréquence des manifestations allergiques dans les suites etc...

La sensibilité au mercure se ferait de façon variable (I06)

- 1° groupe, pas de réaction,
- 2° groupe, réaction immédiate à l'application par voie externe : dermatite, eczéma,

- 3° groupe, réaction plus tardive à l'application externe :
agranulocytose, radiculite,
4° groupe, réaction au chlorure mercurieux (calomel)

- réaction précoce au 8° ou 10° jour, c'est la maladie de Calomel, c'est une affection allergique aigue (53). Les réactions cutanées au mercure sont positives. Elle se traduit par de la fièvre, de l'asthénie, un exanthème, un eczéma, des macules. Elle dure 10 à 15 jours. Elle confère l'immunité.
- réaction tardive après le 15° jour. C'est l'acrodynie, affection allergique, subaigue. Les réactions cutanées y sont négatives, la maladie survient au même âge que la maladie du Calomel.

4°) A ceux qui s'étonnent que les tests de sensibilité cutanée au calomel soient négatifs (81), nous avons répondu dans les lignes précédentes.

5°) Il n'y a pas de parallélisme entre l'excrétion de mercure et l'amélioration clinique et l'on trouve encore du mercure dans les urines d'enfants guéris.

C'est l'exception, car le plus souvent disparition du mercure urinaire et guérison sont contemporains, comme cela a été dit plus haut.

Mais surtout il semble (72) que le mercure excrété est peu important par rapport au mercure présent dans le sang et dans les tissus (131).

6°) De l'efficacité du BAL on ne peut tirer argument.

Certains auteurs disent que des succès obtenus n'ont aucune signification et d'autres que les échecs enregistrés sont contre la théorie de l'ingestion mercurielle.

Nous reverrons à la thérapeutique ce qu'il faut penser de cette médication.

7°) Pourquoi la maladie n'a pas été décrite après diurétique mercuriel.

Il semble que la rareté de sa prescription par rapport à la fréquence des vermifuges et des poudres dentaires soit seule en cause.

8°) Pourquoi la maladie évolue-t-elle par poussées s'il s'agit d'une intoxication ?

Nous avons vu qu'il ne s'agissait pas d'une intoxication au sens propre du terme, mais d'une réaction "d'idiosyncrasie". Les éléments extérieurs à la maladie, stress, infection, ou propres à la maladie, libération de mercure circulant, semblent responsables de ces poussées.

9°) Un médecin anglais enfin, se demande pourquoi la poudre dentaire au mercure étant en usage depuis 150 ans, on ne voit d'acrodynies que depuis 50 ans (21).

Il conclue : "le tableau clinique ne peut avoir échappé".

Il est vraisemblable au contraire que son individualité n'avait pas été reconnue avant les travaux de 1902.

SOURCES du MERCURE

Elles sont certainement multiples et peut-être inconnues pour beaucoup.

Le calomel sur le continent et la "poudre dentaire" en Angleterre sont les plus fréquentes.

Signalons par exemple :

- la peinture au mercure (72)
- les jouets peints avec des colorants au mercure (55)
- mais aussi le mercure des thermomètres ou des bougies pour dilatation oésophagiennes si elles sont brisées ! (133) etc...

CONCLUSION

"Beaucoup d'auteurs considèrent que le mercure est un facteur qui trouble l'équilibre du système enzymatique ou hormonal et peut-être diminue des défenses naturelles de l'organisme" (52).

Ainsi il ne fait pas de doute que l'étiologie mercurielle peut être retenue dans tous les cas, mais qu'il s'y ajoute vraisemblablement un autre facteur variable : infection virale, carence alimentaire ou stress.

P A T H O G E N I E

Les hypothèses pathogéniques ont été multiples et si nous nous attardons sur plusieurs d'entre elles, c'est que le mécanisme de l'acrodynie n'est peut-être pas univoque, comme nous l'avons déjà dit au chapitre précédent.

REACTIONS ALLERGIQUES

Nous avons vu que déjà en 1927 (71 A) la nature allergique de l'acrodynie avait été soupçonnée. Plus tard on parla "d'idiosyncrasie" pour expliquer le fait que l'acrodynie, réaction au mercure, ne se voit que chez certains enfants (144).

Rappelons les principaux arguments en faveur de cette théorie :

- 1°) Il n'y a pas de parallélisme entre l'excrétion de mercure et l'amélioration clinique.
- 2°) Sur 130 acrodyniques suivis à long terme, 18 % ont présenté des manifestations allergiques (29).
- 3°) On a pu mettre en évidence une réaction de sensibilisation in vitro au calomel (61).
- 4°) Cette allergie explique la contradiction entre le nombre d'enfants traités par le mercure et le nombre d'acrodyniques.
- 5°) Enfin dans les deux observations où nous l'avons étudié, le pouvoir histamino-pexique du serum s'est montré nul comme cela se voit dans les maladies allergiques (obs. 1 et 2).

ATTEINTE du DIENCEPHALE

L'atteinte du diencéphale a été soutenue par beaucoup d'auteurs se basant sur les faits suivants :

- 1°) Lésions anatomiques à la vérification nécropsique.

- 2°) La plupart des signes de l'acrodynie peuvent avoir une origine diencéphalique (77).
- 3°) Nous reverrons plus loin les rapports diencéphale - catécholamines.

TROUBLES du METABOLISME des CATECHOLAMINES

Depuis longtemps soupçonnée, c'est la "théorie moderne" de l'acrodynie, c'est la plus satisfaisante (147 A). Elle a reçu des preuves objectives et mérite que les recherches soient poursuivies dans ce sens.

Depuis 1923 l'atteinte du système nerveux autonome était soupçonnée (59). Déjà en 1937 on suggère qu'il existait une production exagérée d'adrénaline par la médullo-surrénale (66 A) (34). Cette suspicion est née de plusieurs constatations :

- Nature végétative de la plupart des symptômes de l'acrodynie,
- Perturbation histologique de la médullosurrénale (78 A)
- Bonne action des adrénolytiques : tolazoline (143) (109).

Ce sont les magnifiques travaux de Cheek (37) en 1958 et d'Axelrod et Tomchick (3) qui ont montré les troubles du métabolisme des catécholamines responsables de la maladie.

Nous étudierons successivement :

- Les preuves à l'appui de cette conception pathogénique.
 - o expérimentales (reproduction de la maladie)
 - o élimination élevée de catécholamines
- Le mécanisme de cette perturbation métabolique.

Preuves

1°) Expérimentales (35) (33)

Chez des rats soumis à une intoxication mercurielle et à un stress (le froid), il a été trouvé une augmentation de l'adrénaline sanguine quatre fois plus importante que chez les rats non intoxiqués.

Ces animaux intoxiqués par le calomel et soumis au stress

sont beaucoup plus sensibles à l'action de l'adrénaline et reproduisent les symptômes de l'acrodynie (36).

2°) Elimination élevée de catécholamines urinaires.

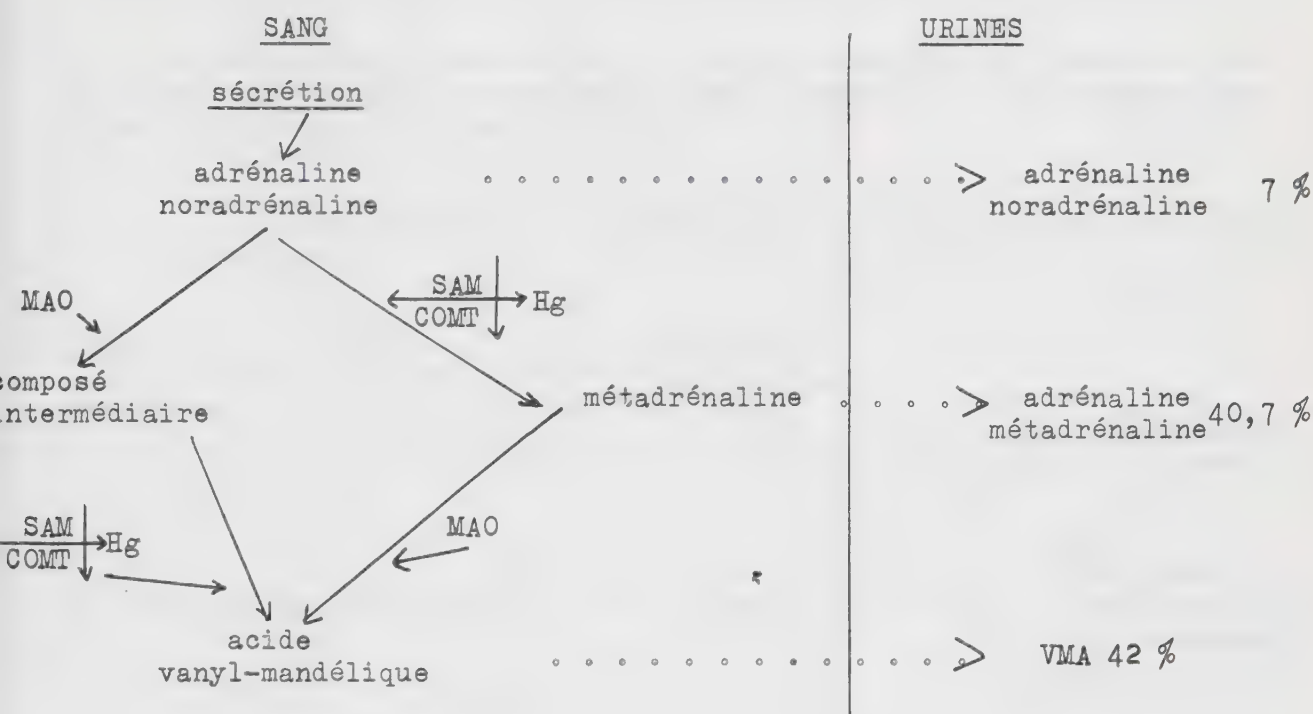
- a) Un auteur compare les taux des catécholamines urinaires de 19 enfants bien portants (16,5 %/24 h.) aux éliminations de quatre acrodyniques :
 - . 3 fois il les trouve à 40 ou plus,
 - . 1 fois elles sont normales mais il semble qu'une partie des urines ait été perdue (56).
- b) Un autre auteur retrouve une augmentation de l'excrétion urinaire de noréadraline et de l'acide vanylmandélique, métabolite des catécholamines (118).
- c) Ailleurs il est retrouvé dans les urines 3 métabolites inconnues des catécholamines et il n'est pas retrouvé d'augmentation du taux de l'acide vanylmandélique (VMA) (70)
- d) Une autre observation a un taux de noradrénaline urinaire à 79 % et un taux de VMA normal (3,5 %/24 h.) (72).
- e) Dans notre observation n° 2 nous avons vu que le taux des catécholamines était élevé, alors que le taux de leur métabolite (VMA) était normal.
- f) Dans une acrodynie avec hypertension paroxystique (112) le taux des catécholamines était très élevé, le test à la regitine très positif et le taux des catécholamines urinaires a diminué en deux mois parallèlement à la TA.
- g) Il faut signaler que trois auteurs (36) ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation des médiateurs sympathiques dans les urines, mais ces dosages ont été effectués en 1957 et les techniques n'étaient pas encore parfaitement au point.
- h) On a récemment pu prouver, grâce à des produits marqués, que la plus grande quantité d'adrénaline et de noradrénaline se trouvait, dans le cerveau, au niveau de l'hypothalamus et du striatum, donc au niveau du diencéphale. D'autre part l'action de l'adrénaline sur le système nerveux central donne une stimulation de l'hypothalamus.

Mécanismes (3) (33) (17) (48)

Deux phrases les résument :

- le stress augmente la production des amines pressives,
- le mercure en bloque la dégradation.

Le catabolisme des amines pressives est schématisé sur le tableau ci-dessous (IOI A).



L'adrénaline et la noradrénaline sont dégradées par deux enzymes. La mono amino oxydase (MAO) et la cathecol oxy methyl transferase (COMT), ces deux enzymes agissant l'un après l'autre et de deux façons, soit COMT en premier, soit MAO d'abord.

La COMT, pour agir, a besoin d'un précurseur, la S. adenosyl methionine (SAM). Le mercure inhibant les groupements soufrés de ce dernier corps empêcherait la COMT d'agir et diminuerait la dégradation des catécholamines.

On devrait donc obtenir une augmentation du taux des catécholamines, ce qui est le cas, et une diminution du VMA, ce qui est parfois retrouvé (48), mais non de façon constante. Il est certainement trop précoce de conclure sur ce point.

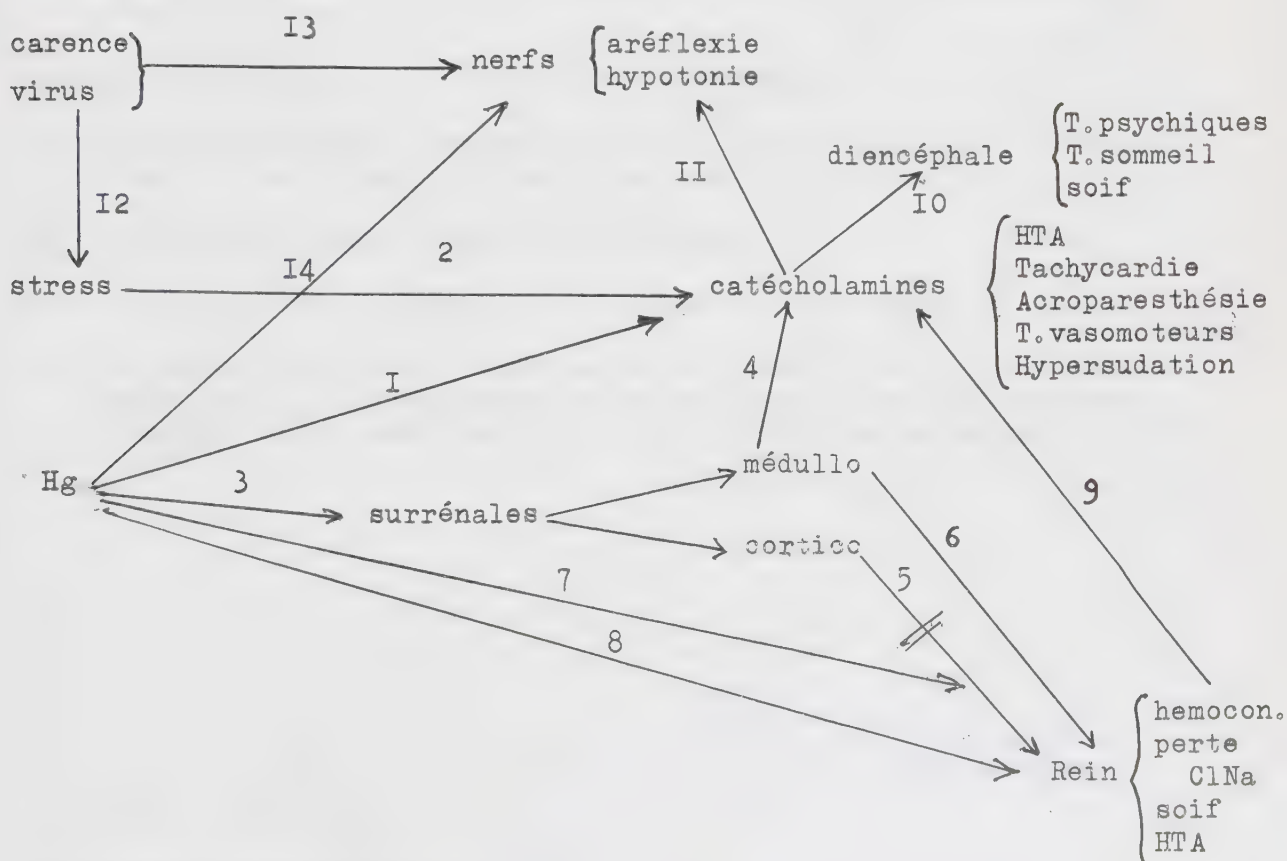
Cette augmentation du taux des amines pressives par inhibition de leur enzyme dégradant la COMT expliquerait un point longtemps resté obscur : la prépondérance chez l'enfant. En effet c'est la dégradation par la COMT qui est prépondérante dans le jeune âge sur l'action de la MAO, ce qui s'inverse plus tard (90 A).

Mécanismes accessoires.

1°) L'action du mercure sur le rein provoque, nous l'avons vu expérimentalement, une perte de chlorure de sodium et une diminution du volume extra-cellulaire, ce qui déclenche une stimulation du sympathique.

2°) Les effets vasculaires des catécholamines sont potentialisés par les hormones cortico-surrénales dont la sécrétion est exagérée dans l'acrodynie, nous l'avons vu (101 A).

Nous résumerons les données étiopathogéniques dans un tableau :



Voir légende page suivante.

- I - Le mercure inhibe le groupement souffré de la SAM et la COMT ne peut dégrader les catécholamines.
 - 2 - Le stress donne une augmentation de la production des catécholamines.
 - 3 - Le mercure stimule la cortico surrénale d'où :
 - 4 - Sécrétion exagérée des amines pressives et
 - 5 - Hyperproduction d'hormones cortico surrenales.
 - 6 - Les hormones médullo surrénales contractent l'artériole afférente rénale ce qui produit une anoxie du cortex du rein et une sécrétion d'hormones rénales vasoconstrictives (HTA).
 - 7 - Le mercure inhibe l'action des hormones cortico surrénales sur le rein et empêche qu'elle s'oppose à la fuite d'eau et de sel.
 - 8 - Le merdure par action directe sur le tubule rénal empêche la réabsorption de l'eau et du sel (deshydratation et perte de ClNa).
 - 9 - La deshydratation entraîne une diminution de volume du compartiment extracellulaire, et par un mécanisme réflexe une hyperproduction de catécholamines.
 - I0 - Les catécholamines stimulent le diencéphale.
 - II - Les catécholamines entraînent une vasoconstriction des artères musculaires et une hypotonie avec amyotrophie.
 - I2 - L'atteinte virale constitue un stress.
 - I3 - La carence en vitamine B et l'atteinte virale lèsent le nerf.
 - I4 - Le mercure favorise la lésion du nerf par le virus ou la carence vitaminique, le processus pouvant évidemment se faire en sens inverse. Il se constitue alors une polynévrite au mercure (68 A).
-

T R A I T E M E N T

Nous envisagerons successivement :

- le traitement préventif
- les moyens thérapeutiques qui ont été utilisés mais qui sont maintenant abandonnés,
- la thérapeutique actuelle de l'acrodynie.

Le TRAITEMENT PREVENTIF

Il consiste à supprimer le mercure de notre arsenal thérapeutique et des produits d'utilisation courante (peinture par exemple).

Nous disposons de suffisamment de produits, antiparasitaires (Piperazine), cholérétiques, laxatifs et surtout antiseptiques cutanés (ammonium quaternaire) dont l'efficacité est au moins égale à celle du mercure, pour le bannir de nos prescriptions.

SONT ACTUELLEMENT ABANDONNES

- 1°) L'électrochoc qui a été utilisé chez le grand enfant (9).
- 2°) L'abcès de fixation. Cette thérapeutique était employée à la suite de la constatation d'une amélioration de la maladie sous l'influence d'infections intercurrentes, la rougeole en particulier (99).

Les THERAPEUTIQUES qui PEUVENT ETRE UTILISEES

En dehors des problèmes nutritionnels qui sont au premier plan, l'alimentation devant être riche et équilibrée, la thérapeutique de l'acrodynie vise essentiellement trois buts :

- éviter la surinfection,
- favoriser l'élimination mercurielle,

- supprimer les symptômes de la maladie.

D'emblée il faut dire qu'il est pratiquement impossible de juger de l'efficacité d'une thérapeutique, tant l'évolution de la maladie est imprévisible.

1°) Contre la surinfection.

Les antibiotiques sont utilisés. La préférence va à la pénicilline pour son action bénéfique sur l'élimination mercurielle (100 A) (19).

2°) Favoriser l'élimination mercurielle.

On a recours aux chélateurs.

- a) L' EDTA calcique ne semble pas avoir donné de bons résultats (29) (94) sauf dans un cas (138).
- b) La N Acetyl D.L Penicillamine est recommandée par de nombreux auteurs pour sa facilité d'emploi. Administrée par voie orale elle est atoxique (1) (131) (112). Dans un cas une aplasie médullaire est survenue au cours du traitement (101), elle a d'ailleurs guéri rapidement. Dans un autre cas elle s'est accompagnée d'une albuminurie transitoire (112). Dans tous les cas l'augmentation de l'élimination urinaire de mercure a été manifeste. Sa posologie est de 50 mg par Kg et par jour (48).
Plutôt que la D.L. Pénicillamine, accusée d'être responsable de syndrome néphrotique, il est préférable d'utiliser la D Pénicillamine.
- c) Malgré sa toxicité, c'est au BAL que vont les préférences de la plupart des auteurs. Employé seul ou en association (29), il donnerait 95 % de bons résultats (14).
La posologie est de : 3 mg par Kg et par injection intramusculaire d'une solution huileuse à 10 % : 6 injections pendant deux jours, 4 injections pendant un jour, et 2 injections pendant sept jours.
Depuis 1947, date de sa première utilisation (12) (52 A), bien que réputé toxique, on ne retrouve pas d'accident dans les différentes observations publiées, et ce médicament mérite sûrement d'être employé (72 A) (147).

3°) Traitement symptomatique.

a) Les corticoïdes

A notre avis cet emploi ne repose sur aucune base physiopathogénique. Nous avons vu en effet que leur taux sanguin serait haut et leur action diminuée par le mercure.

- la metacortandracine à la dose de 20 mg par jour aurait eu un bon effet sur les troubles de la motricité (II4).

- L'ACTH aurait eu de bons résultats dans quatre cas sur cinq (64) (4I A).
Par contre dans notre observation n° I la deltacortisone n'a eu aucun effet et on a même décrit un cas d'acrodynie après traitement par l'ACTH, disparaissant à l'arrêt de cette médication et reparaissant à la reprise (8I).
A la suite de prescriptions par les corticostéroïdes il a même été observé des effets dramatiques (35).

b) Le Bellergal

semble avoir donné de grandes satisfactions à beaucoup d'auteurs (74).

Il associe en effet une action sédative, une action parasympatholytique et surtout une action adrénolytique par le tartrate d'ergotamine.

Il a même pu être considéré comme un facteur diagnostic. La diminution des symptômes sous traitement par le Bellergal étant un argument de poids dans la discussion d'un diagnostic d'acrodynie hésitant (4).

c) Le complexe vitaminique B et surtout les vitamines B1 et B6 sont largement utilisés.

Leur emploi repose sur une base physiopathologique solide (la carence en ces facteurs) et nous sommes certains de leur absence de toxicité (74) (I8) (65) (66) (IO5) etc...

Pour les auteurs qui ont essayé cette thérapeutique, le résultat est favorable dans tous les cas, même par comparaison avec un lot de malades témoins. Nous n'avons pas eu une impression aussi favorable (obs. n° I).

d) Les vasodilatateurs et en particulier les antiserotonines gynergène, désernil, ne semblent pas avoir donné les résultats que l'on serait en droit d'attendre (25). La papavérine a donné un succès aux auteurs qui l'ont employée (IO9).

e) Les adrénolytiques.

La réserpine empêche l'action et la fixation des catécholamines. Elle abaisse dans la médullosurrénale et le cortex cérébral le taux de ces médiateurs chimiques. Elle a été employée par plusieurs auteurs avec un bon résultat (66 B) (130) (125) (112)

Le Benzyl imidazoline (Piscot, Tolazoline) semble avoir donné une guérison rapide six fois sur sept (109) (29).

Le Largatil a rarement été employé (114). Il aurait eu, ce qui semble logique puisqu'il diminue le taux des catécholamines cérébrales, une bonne action sur les troubles psychiques.

Les ganglioplégiques (20 A) hexamethonium et pentapyrrolidium. L'amélioration des troubles vasomoteurs et des troubles psychiques semble nette grâce à cette thérapeutique. On a pu prouver ses effets par des études chiffrées portant sur les modifications de la vasodilatation et de la chaleur cutanée par ces produits.

L'α methyl Dopa. Elle n'a jamais été employée. Son action double, inhibant la formation des catécholamines et diminuant leur action périphérique, semble justifier son emploi. Elle mériterait d'être essayée.

Conclusion

Bien que décevant, le traitement curatif de l'acrodynie doit comporter :

- la pénicilline
- les vitamines B
- la Bellergal,
- le BAL le plus tôt possible.

Si le traitement semble insuffisant, on adjoindra rapidement un adrénolytique (réserpine ou tolazoline).

CONCLUSIONS GENERALES

Bien que connue depuis 1903, et alors que depuis une vingtaine d'années elle est en voie de disparition, l'acrodynie reste une maladie qui pose au chercheur de multiples problèmes, malgré les récents progrès que l'on fait dans la connaissance de sa physiopathologie.

Neuf observations récentes d'acrodynies, comparées avec celles de la littérature, nous ont permis de préciser les symptômes cliniques de l'affection, les perturbations biologiques qu'elle entraîne, et surtout d'envisager les problèmes actuels quant à l'étiologie, pathogénie et la thérapeutique de cette maladie.

La SEMIOLOGIE CLINIQUE de l'AFFECTION

Elle est maintenant bien connue. Le début en est lent et insidieux. Les troubles du caractère et les signes digestifs (anorexie) sont généralement les premiers à apparaître. La maladie associe des signes psychiques (hostilité, instabilité et abattement), des signes cutané-muqueux siégeant aux extrémités (rougeur, oedème, refroidissement et hypersudation), des signes cardio-vasculaires (hypertension et tachycardie), des douleurs des extrémités et des signes neurologiques (hypotonie et areflexie).

Les EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Parmi les nombreux examens de laboratoire pratiqués, quelques-uns sont d'un grand secours diagnostique et surtout permettent de clarifier la pathogénie de cette maladie.

- a) Le dosage du mercure dans les urines permet de retrouver une élimination importante de ce métal, soit spontanément, soit sous l'influence des chélateurs.
- b) Le dosage des catécholamines montre une augmentation de leur taux urinaire. L'acide vanilylomandélique étant normal ou abaissé.
- c) La réaction au Latex nous a montré une diminution considérable du pouvoir histamino-peuxique du serum. Cet examen mérite surement une place privilégiée dans l'exploration d'un acrodynique.

- d) L'étude électromyographique montre parfois un ralentissement de la vitesse de conduction portant sur les nerfs sensitifs essentiellement.

L'EVOLUTION

Elle est le plus souvent favorable, toujours longue, elle se fait par poussées. Rarement elle est mortelle, au cours d'un syndrome malin d'évolution foudroyante, ou après une bronchopneumonie de surinfection. Les complications les plus redoutables sont les troubles trophiques qui peuvent aboutir à des mutilations des extrémités. Les récurrences de la maladie sont exceptionnelles.

L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Elle est actuellement malheureusement très décevante. Des lésions variées et peu spécifiques ont été trouvées par quelques auteurs. Plus intéressante nous semble l'étude histologique d'un fragment de nerf et de muscle, faite par une biopsie sous anesthésie locale : cette biopsie nous a montré des signes de lésion musculaire d'origine neurogène.

DIAGNOSTIC

L'étude des différents diagnostics différentiels posés par cette maladie dont les frontières cliniques ne sont pas toujours nettes nous a permis d'insister sur les points suivants :

- a) La possibilité de symptômes communs à certaines maladies neurologiques (poliomyélite et polyradiculonévrite de Guillain-Barré) et à l'acrodynie.
- b) La parenté vraisemblable de l'acrodynie (maladie de l'enfant), de la chorée fibrillaire de Morvan (maladie du jeune adulte) et du paramyoclonus multiplex (maladie du vieillard) qui ont peut-être la même étiologie.
- c) L'étrange similitude qui existe entre l'acrodynie et la dysautonomie familiale.

ETIOLOGIE

La responsabilité du mercure ne semble faire aucun doute dans l'étiologie de l'acrodynie. Les arguments en sont cliniques (on retrouve une absorption de toxique avant la maladie), paracliniques (l'élimination mercurielle urinaire est élevée spontanément ou sous l'influence des chélateurs) et expérimentaux (on a pu reproduire les principaux symptômes de la maladie en faisant ingérer du mercure à des animaux).

Seuls réagissent au mercure les organismes qui y sont "allergiques" et la maladie est favorisée par une carence alimentaire en protides et en vitamines B, par un stress ou par une infection virale.

PATHOGENIE

La pathogénie de l'acrodynie semble maintenant à peu près élucidée. En effet beaucoup de facteurs interviennent pour aboutir à la riche symptomatologie qui caractérise cette affection (atteinte rénale, cortico et médullosurrénale), mais la responsabilité principale revient à un trouble du métabolisme des catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline ne sont plus détruites, leur enzyme catabolisant étant inhibé par le mercure et l'augmentation de ces amines pressives dans l'organisme est responsable des principaux symptômes.

TRAITEMENT

Parmi les multiples thérapeutiques proposées une place à part doit être faite à la pénicilline, facteur anti-infectieux et chélateur du mercure, au complexe vitaminique B, au Ballergal et au BAL qui doit être utilisé le plus tôt possible. En cas d'échec de ce traitement on est autorisé à prescrire un adrénolytique (réserpine, largatil ou tolazoline) ou à essayer l'alpha methyl Dopa.

CONCLUSION

Ainsi l'acrodynie, maladie protéiforme, soulève de multiples problèmes qui ne sont pas tous résolus. Due à un toxique, elle n'est pas directement liée à lui, c'est une affection qui reste souvent grave, en tous cas toujours longue et débilitante, et que l'on doit voir disparaître par la suppression du mercure de notre arsenal thérapeutique pédiatrique.

Vu, le Président de la Thèse,

M. le Professeur LAPLANE

Vu, le Doyen de la Faculté

de Médecine,

M. le Professeur BROUET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Une importante bibliographie française antérieure à 1950 sera retrouvée dans les deux dernières thèses (5I A - 52).

- 0 - Adrénaline et Noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostatiques. - Colloque International du C.N.R.S. Lyon 1957.
- 0 A - AJZENSTADT - Acrodynie chez l'adulte. - Thèse Nancy 1948.
- I - APOSHIAN H.V. and APOSHIAN M.M. - N. Acétyl. DL. Pénicillamine new oral protective agent against lethal mercury. - J. Pharm. Exper. Therap. 1959 - 126, 131.
- 2 - ARSALANIAN - Synd. neuro oedémateux terminal chez un acrodynique. - A.F. de Péd. 1949/6/3, 312.
- 3 - AXELROD J. et TOMCHICK R. - Enzymatic O. methylation of epinephrine and other catechols. - J. Biol. Chem. 1958 - 233, 702.
- 4 - BADOSA A. O. - Miscelamea de Casuistica Pediatrica, Acrodynia - Acta Pediatrica Espanola. - 1959 - 17, 201, 508.
- 5 - BARRETT F. - A biochemical approach to calomel indured mercurialism and to the aetiology of Pink Disease. - The med. j. of Australia, Sydney. - 1957 - 44/2 n° 7 - 242.
- 6 - BARRETT F. - A dual role for calomel in the aetiology of Pink Disease. - The medical Journal of Australia, Sydney. 1958 - I n° 21 - 704.
- 7 - BASS M.H. - Idiosyncrasie au mercure de l'enfance. - A. F. de Ped. 1951 VIII - 709.
- 8 - BAUMANN T. - Acrodynie et Polyradiculite. Mercure et virus Coxsackie. - Ann. Péd. 1954, 58 - I - 773.
- 9 - BERNHEIM et CONFAUREUX J. - Acrodynie dans la seconde enfance.- Pédiatrie - 1948 - 471.
- 10 - BEZY P. - L'acrodynie paroxystique de l'enfance. - Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie. - Juillet 1927.
- II - BILDERBACK J.B. - A group of cases of unknown etiology and diagnostic. North west Med. - 1920.

- I2 - BIVINGS L. et LEWIS G. - Acrodynia : a new treatment with BAL. - J. Ped. - 1948 - 32, 63, 65.
- I3 - BIVINGS L. - VI° Congrès Intern. de Péd. - Zurich 1950.
- I4 - BIVINGS L. - Acrodynia Summary of BAL therapy reports and case report of calomel disease. - J. Ped. 1949 - 34, 322, 324.
- I5 - BLATTNER B.J. - Acrodynia. - J. of Ped. St Louis. - 1964 - 64 n° 4 - 607.
- I6 - BOISRAIME R. - Palyalvéolyse chez deux enfants atteints d'une kératoderme palmo-plantaire. - Rev. Stomat. - 1953 - 54 n° 4 - 242.
- I7 - BOISSIER J.B. et GIUDICELLI. - Métabolisme, répartition, fixation, libération des catécholamines. - Thérapie. 1965 - XX - 837, 866.
- I8 - BOSC R. - Action remarquable de la vitamine B 6 dans trois cas d'acrodynie grave. - Arch. Franç. de Péd. - 1949 - 6 n° 2 - 203.
- I9 - BOUINEAU M. - Quatre cas d'acrodynie traités par la pénicilline. - A.F. de Péd. - 1951 - 8 - 785.
- 20 - BOUREE J. - L'acrodynie infantile, ses aspects encéphalitiques. - 1938, Thèse Paris. - Paris Imp. L.Arnette.
- 20 A - BOWER - Pink Disease. Autonomic disorder and its treatment with ganglion blocking agent. - J. of Med. 1954 - 23, 90.
- 21 - BRAID F. - Brit Med. J. - 1963 - I - 1545.
- 22 - BRAITHWAITE J.V. - Brit. Med. J. - 1963 - I - 1230.
- 23 - BROCARD R. - Acrodynie, maladie de l'adaptation. - Concours médical 1951 n° 6 - 468.
- 24 - BRUCKNER. - Die Feersche Krankheit. - Medizin Klinik - Juin 1928.
- 25 - BUREAU Y. et coll. - Syndrome acrodynique à évolution très prolongée ou érythromélalgie de l'enfant. - Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie 1964 - 71 n° 4 498.
- 26 - BURTIN P. - Acrodynie. - Bull. Med. - 1953 - 10 - 257.
- 27 - CAMPOS D. et FRIAS I. - Acrodinia Infantil. - Revista chilena de Pediatrica, Santiago de Chili. - 1960 - 31 n° 6 - 304.

- 28 - CATHALA J. AUZEPY P. et MATET Y. - A propos des rapports entre acrodynie et polyradiculonévrite. - A.F. de Péd. 1952 - 9 n° 4 - 426.
- 29 - CHAMBERLAIN J.L. et QUILLIAN W.W. - Acrodynia. A long term study of 62 cases. - Clinical Pediatrics. - Philadelphie 1963 - 2 n° 8 - 439.
- 30 - CHAPTAL J. et Coll. - Acrodynie et encéphalite. - Montpellier Med. 44 n° I - 60.
- 31 - CHARDON - De l'épidémie d'acrodynie qui a régné à Paris et aux environs en 1828. - Rev. Méd. France et Etranger. 1830 - 3 - 51.
- 32 - CHEEK D.B., BONDY R.K. et JOHNSON L.R. - The effect of mercurious chloride (calomel) and epinephrine (sympathetic stimulation) on rats. The importance of the findings to mechanisms in infantile acrodynia (Pink Disease). - Pediatrics, Springfield. 1959 - 23 n° 2 - 302.
- 33 - CHEEK D.B. et Coll. - Discussion in aromatic metabolism in disorders of the thyroïde gland. - J. Ped. 1963 - 63 - 706.
- 34 - CHEEK D.B. - Pink Disease. A physiological approach. (an evaluation of adrenal function and the importance of water and electrolyte metabolism) - J. of Pediatrics, St Louis 1953 - 42 n° 2 - 235.
- 35 - CHEEK D.B. - Views on the nature of acrodynia. - Quarterly Review of Pediatrics, Washington. - 1960 - 15 n° 4 - 203.
- 36 - CHEEK D.B. - On the nature of Pink Disease. - Med. J. of Australia, Sydney. 1960 - I n° 5 - 153.
- 37 - CHEEK D.B. et WU F. - The effect of calomel on plasma epinephrine in the rat and the relationship to mechanism in pink disease. - Archives of disease in childhood, London. - 1959 - 34 n° 178 - 501.
- 38 - CHURCH R.E. et GORDON R.R. - Acrodynia. - Proceedings of the royal society of medicine, London. 1962 - 55 n° 12 - 1073.
- 39 - CLEMENTS F.W. - Excretion urinaire de mercure dans l'acrodynie. - Med. J. Australia. 1953 - 2 n° 6 - 213.
- 40 - CLEMENTS F.W. - The rise and decline of pink disease. - Med. J. of Australia, Sydney. 1960 - I n° 24 - 922.
- 40 A - COIRAULT M. - Thèse Paris 1946.

- 41 - COMBE P. et coll. - Un cas d'hypoprotidémie avec syndrome acrodyni-
forme. - Pédiatrie Lyon 1958 - 13 n° 8 - 892.
- 41 A - CONGA G. - Minerva Ped. 1958 - 10 n° 5 - 104.
- 42 - COMBY J. - Erythroédème australien. - Arch. de Méd. des Enfants. Nov.
1922 - 25 - 680.
- 42 A - CORCOS. - Acrodynie chez une enfant de 18 mois traitée par friction
mercurielle. - A.F. de Péd. 1949 - 6 - 4 - 432.
- 43 - CORCOS A., STAM'RAD A. et ABITOL S. - Un cas d'acrodynie mutilante chez
un enfant de cinq ans traité par un dérivé mercuriel. - A.F.
de Péd. 1951 - 8 n° 3 - 311.
- 44 - CROSATO F. et TERZIAN H. - Altérations encéphalographiques dans
l'acrodynie. - Rev. Pat. Nerv. Ment. - 1961 - 82 n° 2 - 311.
- 45 - DALOUS A. - Mercure et traitement de l'acrodynie. - Vie Méd. 1962 -
43 - 713.
- 46 - DATHAN S.G. - Pink Disease ten years after. - But. Med. J. 1965 -
5443 - 1181.
- 47 - DAVIES P. - African Pink Disease. - Afr. Med. J. - Février 1962 - 39 -
52.
- 48 - DAYEZ F., GERVAIS S. et CHICOINE L. - Acrodynie. Revue et présentation
d'un cas. - Union Médicale du Canada, Montréal 1965 - 94
n° 10 - 1282.
- 49 - DEBRE R. et coll. - Acrodynie et hydragyurie. - A.F. de Péd. 1952 - 9 -
4 - 443.
- 49 A - DEBRE R., MARIE J., SERINGE P. et MENDE R. - Sur un syndrome neuro-
oedémateux. - Compt. rend. Soc. de Biol. 1941 - 135 - 121.
- 49 B. - DEBRE R. - Presse Médicale 1927 - 753.
- 50 - DELAITRE et VARLET. - Acrodynie récidivante et vermifuge mercuriel. -
A.F. de Péd. 1962 - 19 n° 7 - 964.
- 51 - DELAY J., DENIKER P., WIART C. et OCHONISKY A. - Acrodynie de l'adulte
et troubles psychiques (à propos d'une observation) - Ann.
Medico-psychol. 1962 - 120 - 2 - 404.
- 51 A - DUCHAMP M. - Sur l'acrodynie infantile - Thèse Paris 1955 n° 696.
- 52 - DESARMENIEN. - L'acrodynie. - Thèse Paris 1950 n° 627.
- 52 A - ELMORE. - Ped. Spring. 1948 - 1 - 5 - 643.

- 53 - FANCONI G. et Coll. - Die Fursche Krankheit (akrodynia) und Queek
siller medikation. - Hel. Paed. Acta. - 1948 - 3 - 264.
- 54 - FANCONI G. - Acrodynie. - Lehrbuch der Pediatrie 1960 5° éd.
- 55 - FARBER S. - Clinical Pathological Conference : Acrodynia. - J. of
Ped. St Louis. 1966 - 68 n° 3 - 480.
- 56 - FARQUHAR J.W., CRAWFORD T.B.B. and LAW W. - Urinary sympathin excretion
of normal infants and of infants with pink disease. - Brit.
M. J. 1956 - 2 - 276.
- 57 - FARQUHAR H.C. - Mercury and pink disease. - Brit. M. J. 1963 - I - 1345.
- 58 - FEER. - Ein unlekanutes Krankheitshild. - Berne Juin 1922 - In
Schweizerische medizinische Wochenschrift. 1922.
- 59 - FEER. - Eine eigemartige, Nevrose des vegetativen Systems beim
Kleinkinde. - Med. U. Kinderheilkunde. 1923 - T 24 - 100.
- 60 - FEER. - Eine eigenartige, Nevrose des vegetativen System lein Klein-
kinde. - Jahrb. F. Kinderheilkunde. - Berne 1925 - 108 - 267.
- 61 - FLUCKIGER P. - Une nouvelle indication sur une genèse neuro-allergique
de l'acrodynie. - Helv. Paed. Acta. 1956 - II - 4 - 342.
- 62 - FOLTYN H. et Coll. - Case of acrodynia with extensive liver damage. -
Ped. Pol. 1966 - 41 - 345 - 8.
- 63 - FORD F.R. - Disease of the nevrous system in infancy chilshood and
adolescence. - Thomas Edit. Springfield. 1966 5° éd.
- 64 - FRACCHIA C. et coll. - Acrodinia e ACTH. - Minerva Pediatria 1956 -
8 - 5 - 105.
- 64 A - FRANCIONI C. - Studio di un caso de erythroedema.- Rev. Sper. di
Freniatria Oct. 1928.
- 65 - FRONTALI G. - Acrodynie et facteur B 6. - Presse Méd. 1947 - 31 - 356.
- 66 - FRONTALI G. - Disvitaminosis B en ninos. - Cong. Ital. de Ped. Florencia
1951.
- 66 A - GLANZMANN E.- Volume jubilaire Vevey 1937.
- 66 B. - GASPARONI - Agg. Ped. 1957 - 8 n° 4 - 325.
- 67 - GONZALES-MENESES -PARDO y VIDAL-JIMENES. - Acrodinia y Mercurio. -
Hispalis Medica - 17 (192) - 289 - 1960.
- 67 A. - GAUTIER. - Encyclopédie médicochirurgicale. Neurologie - 17058 D 10.

- 68 - GRENET H. - Conférence clinique de médecine infantile. - 6° série
1947 - 201.
- 69 - GUILLAIN et TIFFENAU. - La forme acrodynique du syndrome polyradiculo-
névrite. - Bull. de l'Académie de Médecine 1941 - 527.
- 70 - HAMZA B. et MEHERZI H. - Acrodynie mutilante avec troubles du métabolisme
des amines pressives. - Semaine des Hopitaux, Annales de
Pédiatrie. 1965 - 41 n° 45 - II - 711.
- 71 - HAUSHALTER P. - Sur un syndrome particulier constitué chez l'enfant par
des troubles psychiques et des troubles neurovégétatifs. -
Revue neurologique 1925.
- 71 A - HELMICK A.G. - Arch. of Ped. Juillet 1927.
- 72 - HIRSCHMAN S.Z. et Coll. - Mercury in a house paints as a cause of
acrodynia. Effect of therapy with N.A.D.L. penicillamine. -
New Eng. J. of Med. 1963 - 269 n° 17 - 889.
- 72 A - HOLZEL. - Lancet 1952 - I - 441.
- 73 - IVORRA ROCRIGUEZ P. et COMA-FABRES A. - Acrodinia. Comentarios y presen-
tacion de un caso clinico. - Archivos de Pediatrica, Barcelone.
1959 - 9 n° 52 - 423 - 431.
- 74 - JANSSEN E. - Les cas d'érythroedème épidémique sont-ils tous actuellement
de l'acrodynie infantile idiopathique. Acta Med. Scand. 1955 -
152 - 306 - 190.
- 75 - JENNY E. - Die Swift Feersche Krankheit (Akrodynie). - Schweiz Med. -
Woch - 9 - Juillet 1925.
- 75 A - KAMOUN . - Métabolisme des catécholamines. - Suppl. Vie Méd. Février
1965.
- 76 - KAPLAN M. et DUCAS P. - Acrodynie et mercure. - Hopital - Octobre 1953 -
41 - 627 - 291.
- 77 - KEIZER D. - Acrodynie avec syndrome de Guillain Barré et symptômes
hypothalamiques. - A.F. de Péd. 1951 - VIII n° 4 - 380.
- 78 - KEUTH U. - Nouvelles recherches sur la circulation sanguine dans la
maladie de Feer avec considération particulière de l'action
du rauwolfia. - Zeitschrift fuer Kinderheilkunde. - Berlin
1960 - 84 n° 3 - 287.
- 78 A - KUHL G. - Zeitsch. F. Kinderh. 1928.
- 79 - KUIPER. - L'acrodynie. - Presse Médicale 1927 - 1075.

- 80 - LAPLANE R., FABIANI P. et DESARMENIEN. - Acrodynie et mercure, à propos de neuf observations. - Le Nourrisson - Déc. 1951 - 39 - 6 - 235.
- 81 - LAPLANE R., FABIANI P. et DESARMENIEN. - Remarque critique sur le rôle du mercure dans l'acrodynie. A propos de neuf observations. A. F. de Ped. 1952 - T. 9 n° 4 - 441.
- 82 - LAPLANE R. - Encyclopédie médico-chirurgicale. - Pédiatrie 1956 - T. III - 4103 A 10.
- 83 - LAPLANE R. - Acrodynie. - VI° congrès intern. de Péd. - Zurich 1950 400.
- 84 - LAUNAY C., FABIANI P., GRENET P. et Coll. - Absorption massive et prolongée de calomel chez un enfant. Etude de l'élimination urinaire du mercure. - A.F. de Péd. 1950 - 7 - 75.
- 85 - LAUNAY C., FABIANI P. et GRENET P. - Un nouveau cas d'acrodynie avec présence de mercure dans les urines (discussion thérapeutique). - A.F. de Péd. 1950 - 7 - 79.
- 85 A - LECOQ R. - Acrodynie expérimentale. - C.R. Soc. Biologie. T.140 - 202.
- 86 - LEFEVRE G. - Acrodynie infantile et toxiallergie au mercure. - A.F. de Péd. 1949 - 6 - 82.
- 86 A - LEFEVRE G. - Revue de Médecine. - Octobre 1935 n° 8.
- 87 - LELONG M. et ODINET J. - Acrodynie avec réaction méningée latente. - Soc. de Péd. de Paris. - 21 Janvier 1930. - 12.
- 88 - LEOPOLD et Coll. - Acrodynie infantile et signes oculaires. Bull. Soc. Opht. Franç. - 1964 - 64 n° 4 - 468.
- 89 - LEYS D. et Coll. - Une étude psychiatrique de seize cas d'acrodynie infantile. - Brit. Med. J. 1952 - 25 - 191.
- 90 - LIGHTWOOD R. et Coll. - Decline in primary infantile renal acidosis. Explication etiologique. - Lancet 1963.
- 90 A - LIPTON M.A. - Aromatic Amines metabolism in the disorder of the thyroïd gland. - J. Ped. 1963 - 63 - 706.
- 91 - LIVAS D.Z. - Des formes psychiques de l'acrodynie infantile. - Mem. Assist. Etr. - 1955 n° 9.
- 92 - LLOYD D.P.C. - Desponce of cholinergically innervated sweat glands to adrenaline and noradrenaline. - Nature 1959 - 184 - sup. 5 277.
- 93 - LOUBRY - Acrodynie - Lonc. Med. - 1954 - 76 - 4 - 315.

- 94 - Mc COY S.E., CARRE I.J. et FREEMAN M. - A controlled trial of edathamil calcium disodium in acrodynia. - Pediatrics, Springfield. - I260 - 25 n° 2 - 304.
- 95 - Mc GREGOR M.E. et RAYMER P.H.W. - Pink disease and primary renal tubular acidosis. A common cause. - Lancet, London 1964 - 2 n° 7369 - I083.
- 96 - MARIE J. - Acrodynie paralytique grave avec dissociation albumino-cytologique du liquide rachidien. - A. F. de Péd. - T. I - 2I7.
- 97 - MARIE J. et Coll. - Altération de l'E.E.G. au cours de l'acrodynie infantile. - La Sem. des Hopitaux de Paris 1953 - 73 - 3786.
- 98 - MARTINEZ-LOPEZ Z.P. - Mercurio y acrodinia. - Bol. de la Soc. Catalana de Ped., Barcelona 1964 - 25 n° I09 - 207.
- 99 - MATROU P. - Acrodynie et mercure. - A.F. de Péd. 1952 - 9 - I6 - I07I.
- I00 - MATTINA V. et RELLA M. - Contributo allo studio dell acrodinia infantile. - Rev. Ped. Scicilliana, Catana. 1964 - I9 n° 6 - 498.
- I00 A. - MERKLEN - Stimulation de l'élimination urinaire du mercure sous l'influence de la pénicilline. - Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph. 1948 n° 4 - 300.
- I0I - MOREAU - Deux cas d'acrodynie traités par pénicillamine. - Pédiatrie 1966 - 7 - 840.
- I0I A. - MORNEX - Physiopathologie de la medullo surénale. - Presse Méd. 1967 75 - II - 539.
- I02 - NAUD et coll. - Acrodynie après absorption de calomel. - J. Med. Bordeaux 1953 - I30 - II - I287.
- I03 - NEIMANN N. - Acrodynie infantile. - Rev. du Prat. 1957 - T. VII n° I 55.
- I03 A. - NELSON. - Traité de pédiatrie - I583.
- I03 B. - ORTON S. et Coll. - Bull. New. Int. - New York 193I - I - 506.
- I04 - PATERSON D. et Coll. - Erythredema polynevritis. - Quant. J. Med. - I7 - 6 - I923.
- I05 - PEHU et BOUCOMONT. - L'acrodynie infantile. - Manon Edit. Paris 1944.
- I05 A. - PEHU. - Jour. de Méd. de Lyon - 5 Nov. 1928.
- I06 - PERALTA SERRANO A. - Un caso de acrodinia. Etiologia y profilaxis. - Acta Ped. Esp. Madrid 1963 - 2I n° 25I - 6II.

- I07 - PERALTA SERRANO A. - Acrodynia. - Medicina Fev. 1964 - 32 - 53 - 54.
- I08 - PESSE M. et coll. - Acrodynia. Presentation of a clinical case. - Rev. Child. Ped. 1961 - 32 - 428.
- I09 - PETERSON J.C. et Coll. - Acrodynia. Treat with adrenolytic drugs. - Acta Ped. 1954 - 44 - 517.
- I10 - PHILIPPE L. - A propos d'un cas d'acrodynie après ingestion de calomel. - Pédiatrie 1953 - 8 - 949.
- III - PICHOT JANTON et Coll. - Acrodynie infantile avec lésions nécrotiques. - A.F. de Péd. 1953 - X - II04.
- II2 - PIERSON M. et Coll. - Convulsions, paroxysmes hypertensifs et élimination élevée de catécholamines au cours de l'acrodynie infantile. - A.F. de Péd. 1965 - 22 n° 2 - 233.
- II3 - PRIMIS C.W. - The keratoconjunctivite madidonis syndrome as a contrast to the keratoconjunctivite sicca syndrome in acrodynia. - Klin. Monasbul. Augenh. - Déc. 1962 - I4I - 749.
- II4 - RAFFI A. et SABATINI R. - A propos d'un cas d'acrodynie traité par la métacortandracine. - A.F. de Ped. 1958 - I5 n° 7 - 998.
- II5 - RAFFI A. et SABATINI R. - A propos d'un cas d'acrodynie traité par la métacortandracine. - Pédiatrie Lyon 1958 - I3 n° I - 83.
- II6 - RAVINA A. - Presse Médicale 4 Oct. 1952.
- II6 A - RIBEY. - Pédiatries 1954 - I4 - 4 - I - 475.
- II7 - RITZEL G., BERGER H. et ROULET D.L.A. - Vermehrte Katcholaminauncheidung bei einem Fall von akrodynie. - Annal Paediatrici on Acta Pediat. Basel 1962 - I98n° 2 - 8I.
- II8 - RITZEL G. et HUNTZINGER W.A. - On the determination of catecholamines in the urine. Normal values dependent on age and fundlings in hypertension. - Klin. Wochs I Mai 1963 - 4I - 4I9.
- II9 - STASA DIMITRIJEVIC - Ustila ginismus. - Cong. Int. Ped. Zurich 1950.
- I20 - ROCAZ - L'acrodynie infantile dans la pratique médicale illustrée. - Doin Ed. Paris 1932.
- I20 A. - RODDA F.C. - Acrodynia. - Ann. J. of Dis. of Child. Aout 1925.
- I20 B. - ROGER. - Revue neurologique 1934 - I - 248.
- I2I - RUIZ COMPANY et Coll. - Acrodinia. I- Enfermedad de Selter-Swift-Feer. 2- Estudio clinico y terapeutico. - Rev. Esp. de Ped. Zaragoza 1962 - I8 n° I05 - 24I - 367.

- I22 - RUIZ COMPANY S. - Tres casos de acrodinia. - Acta Ped. Esp. Madrid
1963 - 2I n° 24I - I - 9.
- I23 - RUSSEL A. et AVERY H. - Familial dysautonomia with other anomalies
(Riley day syndrome), three exemples. - Proc. R. Soc. Med.
Avril 1963 - 56 - 29I.
- I24 - RUSSO A. - Observation on infantile acrodynia. - Agg. Ped. 196I -
I2 - 7I.
- I25 - SALVIOLI G.P. - Dermatomycosis récidivante précédée et accompagnée
de manifestations acrodyniques. Des rapports pathogéniques
entre l'acrodynie et la dermatomyosis. - Minerva Ped.
Oct. 196I - I3 - 42 - I42I.
- I26 - SAULEDA J. et OLIVERAS C. - Consideraciones a proposito de un caso
de acrodinia. - Arc. de Ped. Barcelona. 1963 - I4 n° 8I - 33I.
- I27 - SCOTTO J.C., SUTTER J.M., KERBOL D. et VERNE H. - Psychose délirante
périodique et azoospermie dans les suites lointaines d'une
acrodynie infantile. - Ann. Méd. Psy. 1964 - I22 n° 5 - 774.
- I28 - SELTER P. - Veler trophodemato-nevrose. - Congrès de Canel 1903.
A.F. Kinder 1902.
- I29 - SIMISTER J.M. - Pink disease and primary renal tubular acidosis. -
Lancet Déc. 1964 - 2 - I296.
- I30 - SIWINSKA-GELERIOWSKA H. - Acrodynia treated with gupasil. Report of
two cases. - Polski tygodnik lekanki. Wanzarva 1960 - I5
n° I4 - 5I3.
- I3I - SMITH A.D.M. et Coll. - Treatment of inorganic mercury poisoning with
N. Acetyl D.L. Penicillamine. - Lancet 196I - I - 640.
- I32 - SOARES J.A. - Infantile acrodynia. Etiopathogenic consideration about
a case. - Ann. Brasil. 1964 - 39 - IO.
- I33 - SPEIRS A.L. - Further evidence of association between mercuring and
pink disease. - Brit. Med. J. 1959 - 5I44 - I42.
- I34 - SRAMKOVA L. - On the pathogenises and therapy of acrodynia. - Ceskos-
lovenska Ped. Praha 196I - I6 n° I - 40.
- I35 - STOLZ S. - L'acrodynie infantile. - Rev. F. de Péd. 1926 - 2 - 440 - 462.
- I36 - STONEMAN Margaret E.R. - Pink disease after application of mercury
ointment. - Lancet London 1958 - I n° 7027 - n° 3 - 948.
- I37 - SWIFT - Erythroedema. - Aust. Med. Cong. Child section. - Lancet 19I4 -
547.

- I38 - TABVENCA O.J.M. - Tratamiento de la acrodinia con EDTA. - Rev. Esp. de Ped. 1965 - 21 - 121 - 63.
- I39 - THURSBY PELHAM O.C. et Coll. - Pink disease and primary renal tubular acidosis. - Lancet 1964 - 26 - 1393.
- I39 A. - TRICAUD J. - Acrodynie et radiculonévrite. - Thèse Paris 1950.
- I40 - TOENNIS D. - On the differential diagnosis of the hypotonic infant and small child. - Arc. Orthop. Unfallchir. - 1962 - 54 - 562.
- I40 A. - VALLET J. - Contribution à l'élimination urinaire du mercure. - Thèse Paris 1949.
- I41 - VAN BOGAERT et Coll. - Sur l'acrodynie de l'enfant et de l'adulte. - Rev. F. de Ped. 1928 - 86.
- I41 A. - VASSORT J.P. - Forme neuromusculaire de l'acrodynie. - Paris 1951 602.
- I42 - VILANOVA X. et Coll. - Acrodynie et mercure. - Bull. Soc. F. 1955 - 5 - 528.
- I43 - VULLIAMY G.D. - Vasomotor distrulance in pink disease. - Lancet 1952 - 2 - 1248.
- I44 - WARKANY J. et HUBBARD D.M. - Mercury in the urine of children with acrodynia. - Lancet 1948 - I - 829.
- I45 - WARKANY J. - Acrodynia post mortem of a disease. Amer. J. of Dis. Child. 1966 - 112 - 2 - 147.
- I46 - WAEKANY J. et HUBBARD D.M. - Acrodynia and mercury. - J. Ped. 1953 - 42 - 365.
- I47 - WARKANY J. et HUBBARD D.M. - Adverse mercurial reaction in form of acrodynia and related condition. - Ann. J.D. Child. 1951 - 81 - 335.
- I47 A. - WEILL-HALLE et KLOTZ. - Un cas d'acrodynie récidivante. - Bull. Soc. Ped. 9 Juillet 1951.
- I48 - WYLLIE W.G. et Coll. - Pink Disease. Its morbid anatomy with a note on treatment. - Arc. Dis. Child. 1931 - 6 - 137.
- I49 - WESTON W. - Acrodynia. - Arc. of Ped. 1920.
- I50 - WOOD A.J. - Acrodynia. Its place in medicine and its relation to pellagra. - Ann. J. Trop. Med. Baltimore 1921.

- I51 - WURFEL L. - A case of pink disease clinical reports of the Adelaide children's Hospital. - North Adelaide 1960 - 3 n° 3 - 171.
- I52 - ZAHORSKY - Three cases of erythroedema (acrodinia) in infant. - Med. Clin. North Am. - Philadelphia 1922 - 6 - 97.
-

